

Série A, N° 3920

N° d'ordre

4771

T H E S E S

présentées

A L A F A C U L T E D E S S C I E N C E S

D E L ' U N I V E R S I T E D E P A R I S

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Francine CHASTRETTE née JANIN

1^{re} THESE: Préparation d'arylthioacétanilides, d'acides salicyliques substitués et d'arylpyrimidines, susceptibles d'activité chimiothérapique.

2^e THESE: Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 5 juin 1962 devant la commission d'examen.

MM. QUELET

Président

WILLEMART }

JULIA M. }

Examineurs

Série A, N° 3920

N° d'ordre

4771

T H E S E S

présentées

A L A F A C U L T E D E S S C I E N C E S
D E L ' U N I V E R S I T E D E P A R I S

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Francine CHASTRETTE née JANIN

1^{re} THESE: Préparation d'arylthioacétanilides, d'acides salicyliques substitués et d'arylpyrimidines, susceptibles d'activité chimiothérapique.

2^e THESE: Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 5 juin 1962 devant la commission d'examen.

MM.	QUELET	Président
	WILLEMART	} Examineurs
	JULIA M.	

Librairie A. W. 3210
N° 3210
1902

1902

1902

A LA BIBLIOTHEQUE DE LA FACULTE DE MEDECINE

DE L'UNIVERSITE DE LEIDE

1902

LA BIBLIOTHEQUE DE LA FACULTE DE MEDECINE

1902

1902



1° Cette bibliothèque est destinée à servir de dépôt pour les livres, brochures, etc., qui sont destinés à être utilisés par les étudiants de la Faculté de Médecine.

2° Cette bibliothèque est soumise par la Faculté.

3° Les livres sont prêtés aux étudiants de la Faculté de Médecine.

1902

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen. M. ZAMANSKY

G. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	PONCIN	T Mécanique générale.
DE BROGLIE	T Théories physiques.	DUBREIL	T Arithmétique et théorie des Nombres.
PRENANT	T Anatomie et Histologie comparées.	QUELET	T Chimie Organique.
GRASSE	T Evolution des êtres organisés.	CAGNIARD	T Géophysique appliquée.
PREVOST	T Chimie organique.	CHAMPETIER	T Chimie macromoléculaire.
CHAUDRON	T Chimie appliquée.	CUVILLIER	T Micropaléontologie.
WYART	T Minéralogie et Cristal.	JUNG	T Pétrographie.
TEISSIER	T Zoologie.	TRILLAT	T Microscopie et diffraction électronique.
MANGENOT	T Biologie Vég. (Orsay)	WIEMANN	T Chimie organique et struc.
AUGER	T Physique quantique et Relativité.	JACQUINOT	T Spectroscopie et physique céleste (Orsay).
MONNIER	T Physiologie générale.	VASSY	T Physique de l'atmosphère.
PIVETEAU	T Paléontologie.	DESTOUCHES	T Théories Physiques.
ROCARD	T Physique (E.N.S.).	AMIEL	T Chimie générale.
CARTAN	T Mathématiques (E.N.S.).	HOCART	T Minéralogie et Cristallog.
LAFFITTE	T Chimie générale.	J.-P. MATHIEU	T Physique (Optique).
FAVARD	T Géométrie supérieure.	COUTEAUX	T Biologie animale (P.C.B.).
COULOMB	T Physique du Globe.	MAY	T Zoologie (Orsay).
Mlle COUSIN	T Biologie Animale (S.P.C.N.).	CHOQUET	T Théorie des fonctions et Topologie.
CHRETIEN	T Chimie minérale.	FELDMANN	T Biologie Végétale marine.
DRACH	T Zoologie.	GUINIER	T Physique des Solides (Orsay).
KASTLER	T Physique (E.N.S.).	JOST	T Physiologie comparée.
EPHRUSSI	T Génétique.	FORTET	T Calcul des Probabilités et Physique mathémat.
RIVIERE	T Géologie S.P.C.N. et sédimentaire.	SCHWARTZ	T Calcul diff. et Intégral.
GAUTHERET	T Biologie Végétale (P.C.B.).	CHOUARD	T Physiologie Végétale.
LUCAS R.	T Recherches Physiques.	MALAVARD	T Aviation (Techn. Aéronaut.).
THOMAS A.	T Biologie cellulaire.	BRELOT	T Calcul diff. et Intégral.
ARNULF	T Optique appliquée.	NORMANT	T Synthèse organique générale.
MORAND	T Physique Enseignement.	BENARD	T Chimie Minérale.
SOLEILLET	T Physique (P.C.B.).	BUVAT	T Botanique (E.N.S.).
FORTIER	T Mécanique exp. des Fluides.	DUGUE	T Statistiques Mathématiques.
DANJON	T Astronomie.	SOULAIRAC	T Psychophysiologie.
PETIT	T Biologie maritime.	ULRICH	T Physiologie Végétale.
QUENEY	T Météorologie et dynamique atmosphérique.	MARECHAL	T Optique théorique et appliquée.
GALLIEN	T Embryologie.	KIRRMANN	T Théories Chimiques.
EICHHORN	T Botanique.	CHADEFAUD	T Botanique.
DE CUGNAC	T Biologie végétale (S.P.C.N.)	Mlle LE BRETON	T Physiologie de la nutri.
Mlle CAUCHOIS	T Chimie Physique.	SALEM	T Mathématiques générales.
THELLIER	T Physique du Globe.	LELONG	T Application de l'analyse à la géométrie.
L'HERITIER	T Biologie générale (Orsay).	DEVILLERS	T Anatomie et Histologie comparées.
GRIVET	T Radioélectricité (Orsay).	EHRESMANN	T Topologie Algébrique.
GLANGEAUD	T Géographie phys. et Géologie dynamique.	FRANÇON	T Physique (S.P.C.N.).
GODEMENT	T Mathématiques (M.P.C.).	Mlle JOSIEN	T Chimie (S.P.C.N.).
PISOT	T Tech. Mathématique de la Physique.	CHEVALLEY	T Géométrie algébrique et théorie des groupes.
ROCH	T Géologie.	ARNOULT	T Electronique (Orsay).
SCATZMAN	T Astrophysique.	CHAPELLE	T Physique (Orsay).
TERMIER	T Paléontologie stratig.	DELANGE	T Mathématiques (Orsay).

ZAMANSKY	T Mathématiques générales.	DENY	T Mathématiques générales (Orsay).
LENNUIER	T Physique (M.G.P.).	GERMAIN	T Mécanique théorique des fluides.
RIZET	T Génétique (Orsay).	LUCAS G.	T Géologie.
ROUTHIER	T Géologie appliquée.	ALLARD	T Chimie Physique.
Mme TONNELAT	T Physique théorique.	BERTHELOT	T Phys. fondamentale des Htes Energies (Orsay)
DIXMIER	T Mathématiques (M.P.C.).	BRICART	T Météorologie et physique de l'atmosphère.
SOUCHAY	T Chimie générale.	Mme ALBE-FESSARD	Psychophysiologie.
AIGRAIN	T Electrotechnique générale.	FRIEDEL	Physique des Solides (Orsay).
BRUSSET	T Chimie systématique.	M. JULIA	Etudes des Moléculaires naturelles complexes.
M. LEVY	T Physique théorique des htes énergies (Orsay).	LENDER	T Biologie Animale (S.P.C.N.) (Orsay).
Mme CHAIX	T Chimie biologique.	MAGAT	Physico-chimie des radio-éléments.
Mme HUREL-PY	Biologie Végétale (P.C.B.).	Mlle QUINTIN	T Electrochimie.
PIAUX	T Chimie (M.P.C.).	MONOD	T Chimie du métabolisme.
BRUN	T Mécanique théorique des Fluides.	BENOIT	T Physiologie Animale (Orsay).
LEDERER	T Chimie biologique.	DE POSSEL	T Analyse numérique.
Mme DUBREIL	T Mathématiques (Agrégation).	CHARLOT	T Chimie analytique.
Mme LELONG	T Mathématiques (E.N.S.).	HAISSINSKY	T Radiochimie.
BELLAIR	T Géologie (S.P.C.N.).	LEMÉE	T Physiologie Végétale (B.M.P.V.) (Orsay).
COTTE	T Physique électricité.	GUERIN	T Chimie (M.P.C.) (Orsay).
DUBOIS J.-E.	T Chimie organique.	CHATELET M.	Chimie (P.C.B.).
LAMOTTE	T Zoologie (E.N.S.).	JEAN	T Physique Nucléaire (Orsay).
MICHEL A.	T Chimie minérale (Orsay).	MATTLER	T Physique (S.P.C.N.) (Orsay).
OLMER	T Energétique générale.	MICHEL L.	Phys. Théorique des Hautes Energies (Orsay).
ROUAULT	T Electricité (Orsay).	BERGERARD	Zoologie (Orsay).
GAUTHIER	T Mécanique appliquée.	BERTEIN	Electronique (Orsay).
BARCHEWITZ	T Chimie Physique.	BOUISSIERES	Chimie des Radioéléments (Orsay).
BROSSEL	T Physique atomique.	Mme COUTURE	Thermodynamique et Mécanique Physique.
BUSER	Physiologie comparée.	ELLENBERGER	Géologie appliquée sur le terrain.
CAMUS	Physiologie Végétale (B.M.P.V.).	FRANC	Biologie Animale (P.C.B.).
CASTAING	T Physique (Orsay).	SCHNELL	Botanique tropicale (Orsay).
CURIEN	T Minéralogie et Cristallog.	STOLKOWSKI	Physiologie générale.
MOYSE	T Physiologie Végétale (Orsay).	ACHER	Chimie Biolog. (Orsay).
NOIROT	Evolution des Etres Org.	BAUDOIN	Biologie animale (P.C.B.).
PANNETIER	T Chimie générale (Orsay).	BEAUMONT	Biologie animale (S.P.C.N.).
POSSOMPES	T Zoologie.	BLAMONT	Géophysique Ionosphère.
PULLMANN	T Chimie théorique.	BOURREAU	Botanique.
TEILLAC	T Physique Nucléaire et Radioactivité.	CURIE D.	Physique (M.G.P.).
TONNELAT	T Biologie Physico-chimique.	DURAND-DELGA	Géologie.
VILLE	T Econométrie.	FREON	T Chimie organique (Orsay).
WILLEMART	Chimie (P.C.B.).	HELLER	Physiologie végétale.
DODE	T Chimie (Orsay).	TORTRAT	Calcul des Probabilités.
FREYMAN	T Recherches Physiques.	CAILLEUX	Géologie (S.P.C.N.).
GUINOCHET	T Biologie Végétale (S.P.C.N.) (Orsay).	MAGNAN	T Physique (S.P.C.N.).
ROLLET	T Chimie (P.C.B.).	DAUDEL	T Mécanique ondulatoire appliquée à la Chimie Théorique et à la Physique Nucléaire.
Mlle FOURCROY	Biologie Végétale (S.P.C.N.).	COMOLET	Mécanique des Fluides.
Mme CHOQUET-BRUHAT	T Mécanique analytique et Mécanique céleste.	CORABŒUF	Physiologie Animale.
Mlle VEIL	Physiologie générale.	DELLOUE	Physique de l'exosphère.
LWOFF	T Microbiologie.	GORENFLOT	Botanique II (Orsay).
SIESTRUNCK	T Mécanique Physique et Expérimentale.	HOUILLON	Biologie Animale (P.C.B.).
LACOMBE	T Métallurgie des métaux nucléaires.	JULLIEN J.	Chimie (P.C.B.).
BROCHARD	T Physique (P.C.B.) (Orsay).	MALGRANGE	Technique Mathématique de la Physique.
CABANNES	T Mécanique générale.	OLIVIER	Anthropologie.
LESIEUR	T Mathématiques (M.P.C.) (Orsay).	NOZERAN	T Botanique II (Orsay).
MAZET	T Mécanique générale (Orsay).	BLANC-LAPIERRE	Physique (E.N.S.) (Orsay).
CAIRE	Géographie phys. et Géol. dynamique.		

INTRODUCTION

Les caractères du bacille de Koch, responsable de la tuberculose, le rendent assez difficile à atteindre par les agents chimiothérapeutiques. Assez insensible à la chaleur et au vide, riche en lipides, il se classe de plus dans les bacilles acido-résistants: une fois teinté par un colorant, il n'est pas facilement décoloré par un acide et les produits de son métabolisme, les acides mycoliques, de grande masse moléculaire, forment des sels de calcium qui ne sont pas attaqués par l'acide sulfurique dilué chaud. Ces acides forment des lésions dans les organes atteints par le bacille, qui cessent alors d'être irrigués par le sang. De plus le bacille peut s'enfermer dans une sorte de capsule faite de sels de calcium: la maladie peut paraître enrayée puis, sous l'influence d'une cause extérieure, reprendre son évolution. Pour toutes ces raisons la tuberculose a un caractère souvent chronique, progressif, à évolution complexe.

Pour étudier l'action tuberculostatique éventuelle de composés chimiques, on peut faire des tests sur des bacilles cultivés in vitro, de préférence en présence de sérum, ou in vivo sur des animaux (souris ou cobayes le plus souvent) à qui on inocule le bacille avant ou après l'administration du produit à étudier. L'activité des produits est déterminée par une autopsie soigneuse des animaux traités et des animaux témoins ou par l'étude de la mortalité.

Différentes sortes de composés chimiques ont été essayés depuis longtemps contre la tuberculose avec un certain succès; des vitamines, des hormones, des alcaloïdes déjà actifs contre des protozoaires, des combinaisons minérales ou organiques de métaux comme l'or ou le cuivre

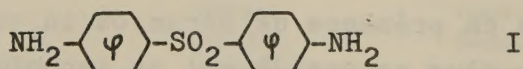
ont donné des résultats assez favorables, peut-être en stimulant les moyens de défense propres de l'organisme.

D'autres produits doivent sans doute leur activité à une propriété physique favorisant l'attaque du bacille: certaines teintures basiques (I) flocculent les bacilles chargés négativement. Des phénols et des éthers aromatiques montrent une activité en rapport avec la longueur de leur chaîne alcoyle lipophile (2,3).

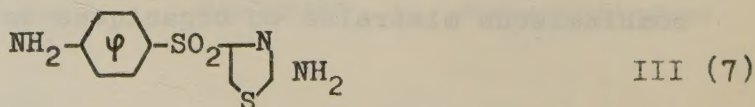
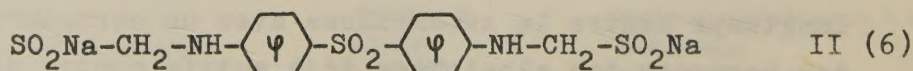
Certains acides gras aliphatiques extraits de l'huile de chaulmoogra connus pour leur activité contre la lèpre ont une certaine activité contre la tuberculose (4) comme la parenté des bacilles de Koch et de Hansen le laissait prévoir. L'activité paraît liée ici à l'activité de surface, en relation avec l'existence des longues chaînes lipophiles qui attaqueraient le bacille lipophile. Mais l'étude de l'influence des agents tensio-actifs a montré qu'il était impossible d'établir une règle absolue. En fait les meilleurs antituberculeux actuels sont hydrophiles et très peu lipophiles.

C'est l'étude du métabolisme du bacille en même temps que la découverte des sulfamides et de leur mode d'action qui a permis de découvrir les produits employés actuellement dans le traitement de la tuberculose.

L'étude systématique des sulfamides n'a fourni aucun produit actif; seul le sulfathiazole est légèrement actif. Une classe de composés assez semblables, les sulfones (5), a donné les premiers antituberculeux employés en clinique.



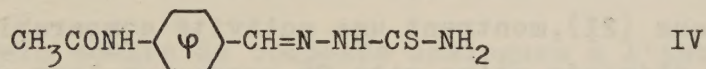
La sulfone mère, la bis-p.aminophénylsulfone (I), est très active mais aussi très toxique. On en a préparé des dérivés plus solubles et moins toxiques en substituant les fonctions amines (II) ou en remplaçant par un hétérocycle l'un des noyaux benzéniques (III).



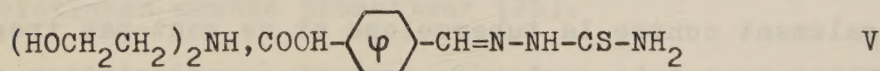
Les sulfones ne sont pas assez actives pour permettre la guérison de la tuberculose, mais on les emploie en association avec d'autres produits, la streptomycine par exemple. Cette méthode d'association des médicaments est très généralement employée dans le traitement de la tuberculose. Non seulement elle renforce l'activité, mais surtout elle retarde l'apparition de la bactériorésistance aux médicaments. En effet en présence de composés agissant sur lui à des points différents de son métabolisme, il est très peu probable que le bacille développe une multimutation entraînant la résistance simultanée aux divers produits actifs.

Actuellement les sulfones constituent un des meilleurs remèdes contre la lèpre.

Pour faire la synthèse des sulfamides hétérocycliques qu'ils pensaient devoir être tuberculostatiques, Domagk et Behnisch ont fabriqués comme intermédiaires des thiosemicarbazones qu'ils ont testées (8,9): le Tb I ou tibione (IV) est très actif mais assez toxique.

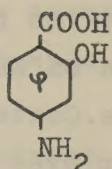


De nombreuses thiosemicarbazones sont très actives, en particulier les thiosemicarbazones des aldéhydes nicotinique (IO, II, I2), isonicotinique (8, I3) et p. carboxybenzoïque (employé sous forme de sel avec la diéthanolamine) (V).



L'action antituberculeuse des thiosemicarbazones semble liée à leur pouvoir de précipitation des ions lourds. La chélation de métaux indispensables au métabolisme du bacille perturberait celui-ci.

En étudiant le métabolisme du bacille de Koch, Bernheim (I4) remarque l'augmentation de la consommation d'oxygène par les souches pathogènes du bacille en présence de benzoates et de salicylates. Pensant que l'acide salicylique pourrait être un métabolite essentiel du bacille, Lehman (I5) découvre l'activité de l'acide p. aminosalicylique (VI) ou PAS.



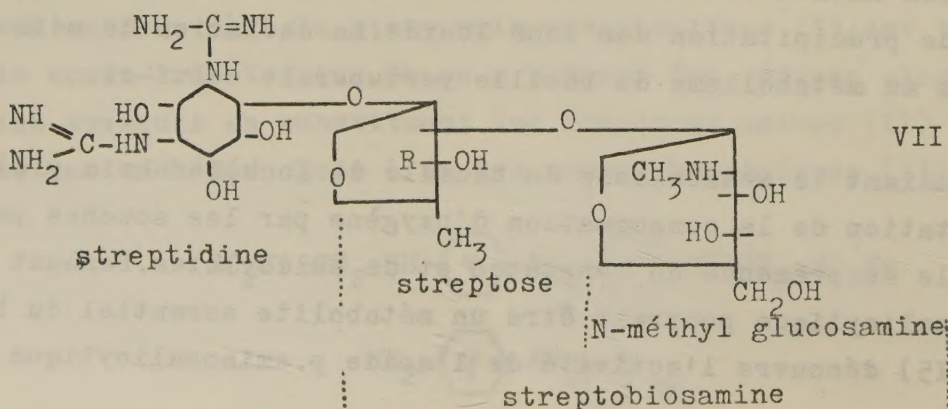
VI

Cette activité est moindre que celle des thiosemicarbazones mais l'absence de toxicité permet d'employer les fortes doses nécessaires. Le P.A.S. et ses sels sont actuellement très employés, en association avec d'autres médicaments.

Cependant la théorie qui a conduit à sa découverte n'a pas été confirmée: le P.A.S. et l'acide salicylique ne sont pas antagonistes. Le P.A.S., quoiqu'inhibé par l'acide p.aminobenzoïque, n'en est pas un analogue compétitif. Des complexes cristallisés du P.A.S. avec des ions Ca^{++} ou Cu^{++} ont été mis en évidence et on pense que le pouvoir chélateur explique ici aussi l'activité sur le bacille (I6, I7).

Parmi les nombreux dérivés du P.A.S. étudiés, quelques esters phényles (I8, I9), des dérivés N-acylés (20) (on utilise en clinique le dérivé N-benzylé) et l'homologue supérieur du P.A.S., l'acide p.aminométhylsalicylique (2I), montrent une activité comparable à celle du P.A.S. et sont éliminés moins vite. On pense que leur activité est due au P.A.S. formé dans l'organisme.

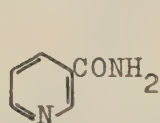
Les antibiotiques ont fourni également des antituberculeux. La plupart sont assez toxiques. La streptomycine et la dihydrostreptomycine (VII, a et b), actives contre les bactéries gram⁻ et acidorésistantes, sont actives également contre la tuberculose et ne sont pas trop toxiques (22). Elles sont très employées, souvent en association pour éviter la résistance.



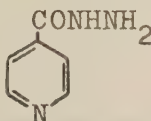
a R = CHO
b R = CH₂OH

D'autres antibiotiques, néomycine, viomycine, cyclosérine, sont également utilisés, seuls ou en combinaison avec l'acide pantothénique, ce qui diminue leur toxicité (23).

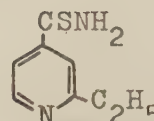
L'activité antituberculeuse de l'amide nicotinique VIII (vitamine PP) (24) et les études poursuivies sur les thiosemicarbazones ont conduit Fox (10) à faire tester des intermédiaires de synthèse. Il a ainsi découvert l'hydrazide isonicotinique (IX) (I.N.H., isoniazide, rimifon) qui est le plus actif de tous les composés connus contre la tuberculose. On l'emploie largement en clinique, en traitement combiné. L'activité de l'isoniazide pourrait s'expliquer par son pouvoir chélateur (27).



VIII



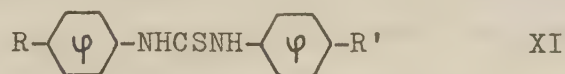
IX



X

Un certain nombre de composés analogues à l'isoniazide présentent une activité intéressante; citons seulement le streptohydrazide (25) (trichlorhydrate de l'isonicotinoylhydrazone de la streptomycine), quelques thiosemicarbazones déjà mentionnées et, plus récente, l'éthionamide (X) employée avec succès en clinique contre les bacilles résistants à l'isoniazide. Son emploi en traitement combiné avec des antibiotiques semble prometteur (26).

C'est en étudiant le bacille de Koch que des auteurs américains ont mis en évidence sa parenté morphologique avec les champignons et ont entrepris de tester des antifongiques contre la tuberculose (28). Ils ont ainsi trouvé une série de dérivés de la thiourée extrêmement actifs *in vivo* sur la souris (29), les thiocarbanilides (XI).



XI

Les deux produits les plus actifs sont ceux pour lesquels $R = EtO$, $R' = iBuO$ et $R = nBuO$, $R' = (CH_3)_2NH$ vis à vis desquels la résistance des

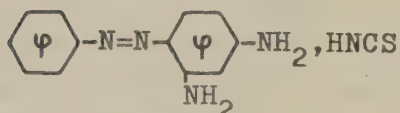
bacilles se développe très lentement.

Citons pour terminer quelques composés d'autres familles chimiques dont l'activité est intéressante mais l'emploi encore limité:

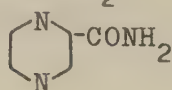
la monorhodanine diamino-2,4 azobenzène (XII) (30)

le pyrazinamide (XIII) (31)

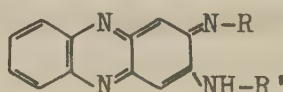
un dérivé de la phénazine (XIV) (32)



XII



XIII



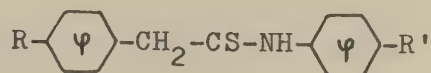
XIV

$R = CH_2 - (CH_3)_2$

$R' = C_6H_5 - Cl - p$

....

Dans la première partie de ce travail, nous nous sommes proposé d'étudier l'activité tuberculostatique d'une série de composés analogues aux thiocarbanilides, les arylthioacétanilides (XV).



XV

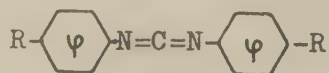
En effet nous pensions qu'après les sulfones (I), les thiosemicarbazones (IV), les thiocarbanilides (XI), l'éthionamide (X), des composés de cette forme, contenant d'une part le groupement thioamide -CS-NH-, d'autre part deux noyaux benzéniques substitués en position para, présentaient une structure intéressante.

Nous avons préparé une série de produits (XV) pour lesquels

$R = H, CH_3O, C_2H_5O, n-C_4H_9O$

$R' = CH_3O, C_2H_5O, n-C_4H_9O, Cl, CH_3.$

En même temps pour comparer leur activité à celle des thiocarbanilides (XI) correspondants, nous avons préparé quelques carbodiimides (XVI) qui en dérivent par perte de SH_2 .



XVI

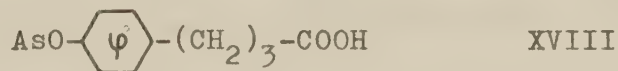
avec $R = CH_3O, C_2H_5O, n-C_4H_9O$

Dans la deuxième partie de ce travail, nous nous sommes proposé d'étudier certains composés analogues à l'acide p.aminosalicylique.

Nous avons penser fixer à l'acide salicylique, en position para du groupement carboxy, position privilégiée pour l'activité, une chaîne lipophile plus ou moins longue à extrémité hydrophile. En effet des composés de la forme (XVII) seraient susceptibles de rester au contact du bacille lipoïde et même de modifier les propriétés physico-chimiques de la paroi du bacille, ce qui faciliterait la pénétration du médicament. De tels produits pourraient être actifs sur des souches devenues résistantes à l'acide p.aminosalicylique.



Une explication de cette sorte a été donnée à l'activité du butarsen (XVIII), actif contre les trypanosomes devenus résistants aux autres médicaments arsénicaux (33).



Nous avons préparé trois acides de la forme (XVII) avec Y = COOH, n = 1, 2 et 3. Nous avons également préparé l'acide aminé (XVII) dans lequel Y = NH₂ et n = 2, homologue supérieur de l'acide p.aminosalicylique.

Enfin nous verrons dans la troisième partie qu'un certain nombre d'arylamino-pyrimidines, préparées en vue de l'étude de leur activité antimalarique, présentent une structure qui rend intéressante leur étude antituberculeuse.

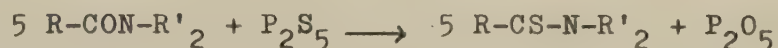
1^{er} chapitre

Préparation d'arylthioacétanilides substitués

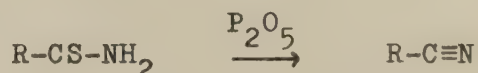
Les thioamides peuvent être préparées par des réactions très diverses.

L'hydrogène sulfuré se fixe sur les nitriles pour donner des thioamides primaires, le plus souvent en présence de base, d'ammoniac ou d'amine tertiaire (34). On a étendu cette réaction à la préparation de thioamides N-substitués en utilisant des amines primaires à la place d'ammoniac (35).

On peut obtenir des thioamides primaires ou N-substitués à partir des amides correspondants traités par le pentasulfure de phosphore. Depuis Hofman (36) cette réaction a été faite dans de nombreuses conditions: à sec (37) ou mieux dans un solvant inerte (38), parfois en présence de sulfure de potassium (39).

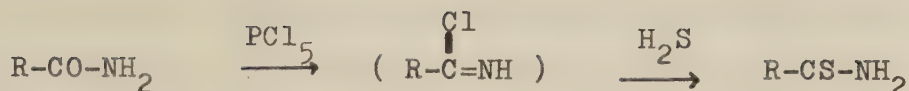


Les thioamides primaires peuvent réagir avec l'anhydride phosphorique formé et on obtient le nitrile correspondant (40).



Le pentasulfure de phosphore a été remplacé par le trisulfure d'aluminium en présence d'un sel hydraté (41).

Une autre voie d'accès aux thioamides à partir des amides consiste à les faire réagir avec le pentachlorure de phosphore puis l'hydrogène sulfuré. Il y a sans doute formation d'un chlorure d'imidyle intermédiaire (42).



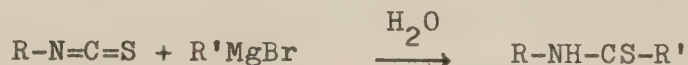
Les amidines N-substituées (43), les oxamidines (44), les amidoximes (45) réagissent avec l'hydrogène sulfuré pour donner des thioamides. De même les amidines avec le sulfure de carbone (43).

La réaction de Willgerodt modifiée par Kindler fournit un moyen de synthèse des thioamides N-substitués: on chauffe en milieu anhydre une cétone et une amine en présence de soufre (38,39).



On peut remplacer la cétone par d'autres composés (46,47): aldéhyde, (48), alcool tertiaire ou secondaire, thiol, disulfure (49,50), imine, carbure insaturé (51), acide α,β -insaturé. Les amines les plus employées sont la morpholine, la diméthylamine et la benzylamine.

Les isothiocyanates forment avec les réactifs de Grignard des produits d'addition dont l'hydrolyse fournit des thioamides avec de bons rendements (52,53). On peut utiliser également les composés organolithiens ou les composés organo-sodiques (54,55,56,57).



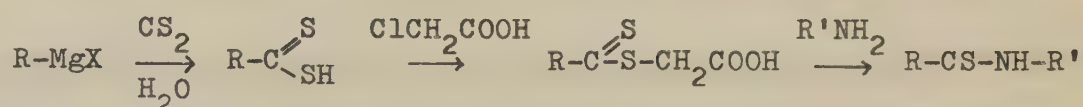
Les isothiocyanates se condensent également avec des composés aromatiques (58,59,60) en présence de réactifs acides pour donner des thioamides. L'isomère obtenu dépend des conditions de réaction.

Un autre moyen d'obtention des thioamides consiste à employer des dérivés d'acide dithioïques. Les acides eux-mêmes, facilement préparés par action du sulfure de carbone sur le réactif de Grignard approprié (53,61), sont instables; on les emploie en général sous forme de sels.



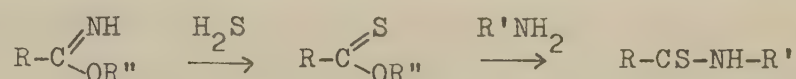
Ils réagissent dans des conditions douces avec les amines (62,63).

Certains esters carbodithioïques (64) facilement accessibles sont beaucoup plus stables que les acides. Kjaer (65,66) prépare le dithio-benzoate et le dithiophénylacétate de carboxyméthyle en ajoutant de l'acide monochloracétique aux acides dithioïques correspondants non isolés.

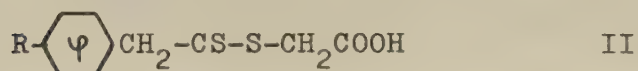
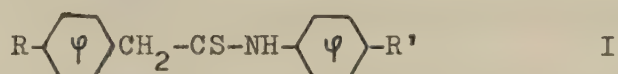


Ces esters sont employés pour thioacyler les aminoacides (65 à 68).

Les thioesters, obtenus par action de l'hydrogène sulfuré sur les iminoéthers, réagissent sur les amines d'une façon analogue:



La première méthode que nous avons employée pour préparer des aryl-thioacétanilides substitués (I) est celle de Kjaer (66). Nous avons



préparé le phényldithioacétate de carboxyméthyle (II, R= H) à partir du chlorure de benzylmagnésium par réaction du sulfure de carbone, hydrolyse, addition de monochloracétate de sodium, acidification et extraction de la fraction acide, qui donne l'ester (II, R= H) cristallisé. Nous avons condensé des anilines para-substituées avec ce thioester et obtenu ainsi avec des rendements de 66 à 82% une série de thioacétanilides (I) pour lesquels

R= H

R'= CH₃O, C₂H₅O, n-C₄H₉O, CH₃, Cl.

Nous avons ensuite essayé de généraliser la méthode pour $R = CH_3O$, C_2H_5O , $n-C_4H_9O$.

Nous avons préparé les halogénures de départ par chlorométhylation de l'anisole, du phénétol et du n-butoxybenzène, soit par un mélange hétérogène de formol et d'acide chlorhydrique concentré en présence de benzène (69, 70, 71, 72), soit en milieu homogène par l'éther chlorométhyllique dans l'acide acétique selon Vavon (73).

Pour l'anisole, les meilleurs résultats ont été obtenus par la première méthode (50 à 64% de rendement); la seconde ne donne que 30% de rendement après 60 heures. Pour le phénétol les deux méthodes sont équivalentes (42 à 55%), avec 13 à 15 heures de réaction en milieu homogène. Pour le butoxybenzène, seule la méthode de Vavon donne des résultats satisfaisants (40 à 53% de rendement en 12 à 15 heures).

Dans tous les cas il faut distiller les dérivés chlorométhylés rapidement après leur formation et en présence d'humidité, selon Quelet (70). Malgré cela nous n'avons pas toujours obtenu des rendements reproductibles.

La réaction de Grignard sur les chlorures d'alcoxybenzyle est difficile à effectuer avec un bon rendement car le composé de duplication obtenu suivant la réaction de Wurtz se forme très facilement. Van Campen (74) a préparé quelques halogénures de p.alcoxybenzylmagnésium suivant la méthode de Gilman pour les halogénures d'allyle (75).

Nous avons donc fait réagir les chlorures d'anisyle, d'éthoxybenzyle et de n-butoxybenzyle en milieu très dilué, en présence d'un excès de magnésium, sans chauffer et en ajoutant très lentement l'halogénure. Ensuite nous avons appliqué la méthode de Kjaer (66) comme plus haut.

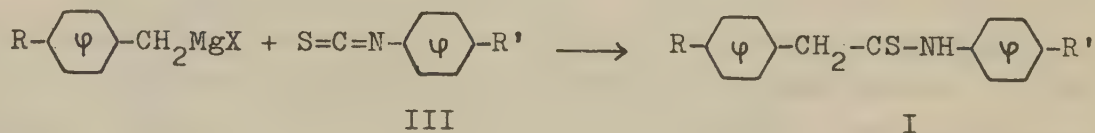
La fraction acide qui devrait contenir le dithioester (II) est une huile dont le poids correspond à 10 ou 20% du rendement attendu. Cette huile contient du soufre, mais semble s'abîmer quand on essaie de la faire cristalliser dans l'éther de pétrole: le seul solide isolable est de l'acide monochloracétique en faible quantité. L'huile brute, en présence d'amines, ne donne que les monochloracétates de ces amines. Il semble donc que les aryldithioacétates ou les acides dithioïques intermédiaires soient très instables.

Nous avons carbonaté le composé organomagnésien formé pendant la

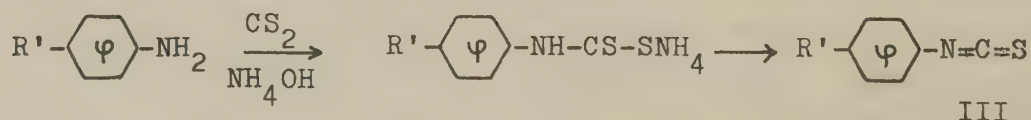
réaction de Grignard. Suivant la vitesse d'addition du chlorure nous avons isolé 0 à 20% de l'acide arylacétique attendu. Le rendement de 20% correspond à l'addition de 0,15 mole d'halogénure dans 300 cm³ d'éther pendant 7 heures en présence de 0,5 atome-gramme de magnésium, et n'est pas amélioré si on opère encore plus lentement. La proportion correspondante du composé neutre de duplication est obtenue.

Cependant nous avons fait quelques essais dans le tétrahydrofurane et l'un d'eux a donné avec un rendement très faible le p.n-butoxyphényldithioacétate de carboxyméthyle (II, R= n-C₄H₉O) que nous avons isolé pur avec 6,5% de rendement, sous la forme d'un solide fondant à 44-5° et s'abimant au cours de recristallisations ultérieures. L'addition à ce produit de p.n-butoxyaniline a permis d'obtenir, avec un rendement médiocre, le thioacétanilide (I, R= R'= n-C₄H₉O). C'est le seul thioacétanilide (I, R≠ H) que nous ayons préparé par cette méthode. En effet la difficulté d'obtention et l'instabilité du thioester (II, R= n-C₄H₉O) nous ont conduit à chercher d'autres méthodes de préparation pour les autres arylthioacétanilides (I).

La seconde méthode utilisée pour préparer les thioacétanilides (I) est l'addition d'arylisothiocyanates (III) aux réactifs de Grignard précédents (52).



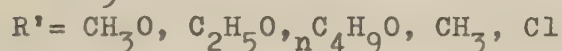
Nous avons préparé suivant Coghill (76) les isothiocyanates (III) avec R'= CH₃O, C₂H₅O, n-C₄H₉O, CH₃, Cl à partir des anilines substituées correspondantes et de sulfure de carbone en milieu ammoniacal.



Aux réactifs de Grignard préparés comme plus haut à partir des chlorures de p.alcoxybenzyle nous avons ajouté 20 à 30% de la quantité

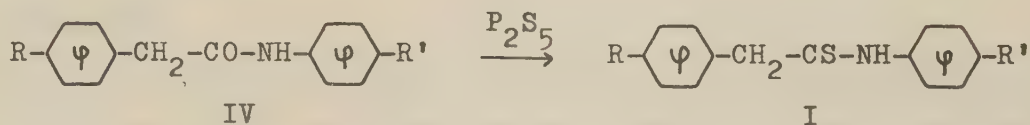
moléculaire d'isothiocyanates, quantité suffisante d'après les résultats des dosages par carbonatation. On obtient un mélange du composé de duplication et du thioamide attendu qui ont des points de fusion assez voisins. Dans la majeure partie des cas on ne peut pas effectuer de séparation par cristallisation et il faut chromatographier sur colonne d'alumine dans le benzène pour obtenir les thioacétanilides purs.

Nous avons ainsi préparé une série de composés (I) dans lesquels



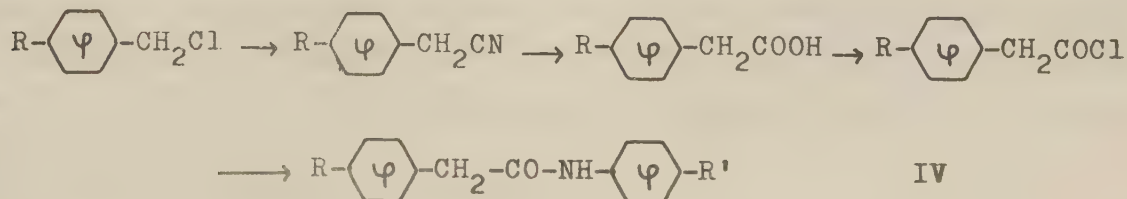
Les rendements varient de 24 à 45% par rapport à l'isothiocyanate. Ces rendements médiocres nous ont conduit à employer une méthode différente pour préparer les thioacétanilides (I, $R = \text{C}_2\text{H}_5\text{O}, \text{n-C}_4\text{H}_9\text{O}$) que nous voulions obtenir.

La troisième méthode utilisée est celle qui a donné les meilleurs résultats: sulfuration des acétanilides correspondants (IV) par le pentasulfure de phosphore.



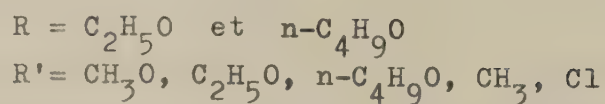
En partant des dérivés chlorométhylés du phénétol et du n-butoxybenzène nous avons obtenu suivant Proft (72) les p.alcoxyphénylacétonitriles et les acides p.alcoxyphénylacétiques correspondants.

Nous avons ensuite préparé les chlorures d'acides avec un excès de chlorure de thionyle; ceux-ci réagissent avec les anilines para-substituées pour donner des amides N-substitués avec de bons rendements.



En présence de pentasulfure de phosphore pulvérisé dans la pyridine à reflux (77) les amides (IV) donnent avec 70 à 90% de rendement les

thioacétanilides (I) attendus:



Cette dernière méthode est donc la meilleure pour l'obtention des arylthioacétanilides (I).

Pour préparer les carbodiimides (V) nous avons déhydrosulfuré les thiourées correspondantes par l'oxyde jaune de mercure (78).



V

Partie expérimentale.

Phényldithioacétate de carboxyméthyle II, R=H

Suivant Kjaer (66) on traite 82,2g de chlorure de benzyle (0,65 mole) par 16,5g (0,68 at/g) de magnésium dans 300 cm³ d'éther sec. Cette solution est ajoutée à 0° à un mélange de 60,5 cm³ (1,01 mole) de sulfure de carbone et 150 cm³ d'éther sous agitation énergique. Après repos d'une nuit on verse sur glace, sépare la couche aqueuse et y ajoute une solution de 64,2g (0,68 mole) d'acide monochloracétique et 38g de carbonate de sodium anhydre dans 250 cm³ d'eau. Après 48 heures à 0° on acidifie et extrait à l'éther. Le composé est recristallisé dans l'éther de pétrole (Eb=60-80°). F=77,5-8,5°.

Litt.(66) F= 78-9°.

p.n-butoxyaniline

On acétyle 200g (1,83 mole) de p.aminophénol en solution dans 150 cm³ d'acide acétique et 200 cm³ d'eau par addition de 200 cm³ d'anhydride acétique et chauffage deux heures au bain-marie. On essore 214g (93%). On ajoute 32g (1,4 at/g) de sodium à 1.400 cm³ d'éthanol absolu et on introduit dans la solution 200g (1,4 mole) du p.acétylaminophénol précédent. On ajoute goutte à goutte sous agitation 131g (1,4 mole) de chlorure de n-butyle. On chauffe ensuite à reflux 1 heure et demi, distille 1 litre d'éthanol, refroidit et essore le précipité formé.

On saponifie avec une solution de 300g de potasse dans 3 litres d'éthanol à 95° en chauffant 18 heures à reflux. On distille 2,7 litres d'alcool, ajoute de l'eau et extrait à l'éther. Par distillation on obtient 129g (0,78 mole) de butoxyaniline c'est-à-dire 54% par rapport à l'acétylaminophénol.

Eb₁₆ =155°. Litt.(79) Eb₅ =135-8°.

N-aryl-benzylthioacétanilides I, R= H

On neutralise le phényldithioacétate de carboxyméthyle précédent(II, R=H)

par une solution normale de soude, puis on ajoute 1,3 mole d'amine pour 1 mole d'acide. On agite et recueille le thioamide qui précipite (66 à 82% de rendement). On recristallise dans des mélanges de méthanol et d'eau ou de benzène et d'éther de pétrole (Eb= 60-80°).

N-p.méthoxyphényl-phénylthioacétamide $R' = CH_3O$

F=81-2°. Analyse: $C_{15}H_{15}ONS$, Calc. %: C 70,02 H 5,88 N 5,44
Tr. : 69,78 5,68 5,50

N-p.éthoxyphényl-phénylthioacétamide $R' = C_2H_5O$

F=92,5-3°. Analyse: $C_{16}H_{17}ONS$, Calc. %: C 70,83 H 6,32 N 5,16
Tr. : 71,10 6,21 4,76

N-p.n-butoxyphényl-phénylthioacétamide $R' = n-C_4H_9O$

F=92,5-3°. Analyse: $C_{18}H_{21}ONS$, Calc. %: C 72,31 H 7,07 N 4,68
Tr. : 72,23 7,38 4,87

N-p.tolyl-phénylthioacétamide $R' = CH_3$

F=75,5-76°. Analyse: $C_{15}H_{15}NS$, Calc. %: C 74,66 H 6,27 N 5,81
Tr. : 74,64 6,22 5,86

N-p.chlorophényl-phénylthioacétamide $R' = Cl$

F=114-5°. Analyse: $C_{14}H_{12}NSCl$, Calc. %: C 64,23 H 4,67 N 5,35 Cl 13,55
Tr. : 64,27 4,72 5,36 13,39

Chlorure d'anisyle

Suivant Sommelet et Marszak on chlorométhyle une mole (108g) d'anisole dans un mélange de 300 cm³ de benzène et 300 cm³ d'acide chlorhydrique concentré saturé à 0° de gaz chlorhydrique en ajoutant une mole (32g) de trioxyméthylène en poudre mélangé à 450 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, en agitant fortement. On ajoute de la glace, extrait à l'éther, sèche rapidement, évapore les solvants et distille rapidement en présence d'humidité 71 à 93g (50 à 64%) suivant les essais.

Eb₇ = 110°. Litt. (72) Eb₅ = 95°.

Chlorure d'éthoxybenzyle

1) Suivant Proft (72) on mélange 48g de trioxyméthylène en poudre et 200 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et on fait barbotter un fort courant de gaz chlorhydrique en agitant et en maintenant la température entre 15 et 20°. On ajoute 1 mole de phénétol dans 100 cm³ de benzène et on laisse le barbotage et l'agitation pendant 4 heures. Puis on décante la couche benzénique et la lave plusieurs fois avec une solution de chlorure de sodium dans l'eau saturée et glacée. On évapore le benzène et distille rapidement en présence d'humidité 71 à 94g (42 à 55%) de chlorure d'éthoxybenzène.

$Eb_{I2} = 120-4^{\circ}$. Litt. (73) $Eb_{I2} = 120-4^{\circ}$.

2) Suivant Vavon (73) on prépare 200 cm³ d'une solution 2N de phénétol (49g = 0,4 mole) dans l'acide acétique glacial; on y ajoute 200 cm³ d'une solution 2N d'éther chlorométhylrique (33g = 0,41 mole) dans l'acide acétique glacial. On abandonne 15 heures à 35° et on effectue un dosage par le nitrate d'argent: il indique 64% d'éther chlorométhylrique consommé; le dosage est identique 3 heures après. On jette sur glace, extrait à l'éther, lave au bicarbonate de sodium, sèche sur sulfate de sodium un court instant et distille rapidement 67 à 73g (44 à 47%) suivant les essais.

$Eb_{0,5} = 80-90^{\circ}$. Litt. (71) $Eb = 105-7^{\circ}$.

p.n-Butoxybenzène

On butyle 165g de phénol (1,75 mole) en présence d'éthylate de sodium (40,2g de sodium dissous dans 1,75 litre d'éthanol absolu) par addition de 162g (1,75 mole) de chlorure de n-butyle suivie d'un reflux de 8 heures avec agitation. On concentre à 250 cm³, jette sur glace, extrait à l'éther, lave à la soude 2N, rince à l'eau et sèche sur sulfate de sodium. On distille 215g de butoxybenzène (82% de rendement).

$Eb_{I9} = 95^{\circ}$. Litt. (80) $Eb_9 = 87^{\circ}$.

Chlorure de p.n-butoxybenzyle

On procède suivant Vavon (73) en solution acétique comme pour chlorométyler le phénétol, en 12 à 15 heures sur 0,5 mole au maximum. On obtient

40 à 53% de rendement suivant les essais.

$Eb_3 = 128-37^\circ$. $Eb_{0,I} = 100-10^\circ$. Litt. (72) $Eb_{10} = 138-42^\circ$.

p.n-Butoxyphényldithioacétate de carboxyméthyle II, $R = n-C_4H_9O$

On prépare le composé de Grignard de 10g (0,05 mole) de chlorure de p.n-butoxybenzyle en présence de 1,3g (0,053 at/g) de tournure de magnésium sèche dans 25 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute à 0° cette solution à un mélange de 4,7 cm³ de sulfure de carbone et 12 cm³ de tétrahydrofurane anhydre refroidi au bain de glace. Le milieu devient orangé. On laisse une nuit à température ordinaire puis on verse sur 38g de glace, agite en présence d'éther et sépare la couche aqueuse à laquelle on ajoute 4,4g (0,053 mole) d'acide monochloracétique neutralisé par 3,5g de carbonate de sodium hydraté dans 20 cm³ d'eau. On agite et vérifie que le p_H est alcalin puis on laisse reposer 48 heures. On acidifie par un mélange de 3,5 cm³ d'acide sulfurique concentré et 3,8 cm³ d'eau qu'on ajoute goutte à goutte. Une huile se sépare, on l'extrait à l'éther, la purifie par dissolution dans une solution saturée de bicarbonate de sodium puis acidification et extraction à l'éther. Après évaporation de l'éther, l'huile obtenue (4,5g) cristallise et on obtient par recristallisation dans l'éther de pétrole ($Eb = 60-80^\circ$) 1,6g de cristaux fondant à 45° et qui s'abiment en partie au cours des recristallisations ultérieures. Rendement: 6,5%.

Analyse: $C_{14}H_{18}O_3S_2$, Calc. %: C 56,35 H 6,04

Tr. : 56,81 6,49

N-p.n-butoxyphényl-p.n-butoxyphénylthioacétamide I, $R = R' = nC_4H_9O$

On neutralise 1,5g (0,005 mole) du dithioester précédent par une solution de soude normale et on ajoute 830mg (0,005 mole) de p.n-butoxyaniline en agitant. Le milieu se prend en masse, on essore et recristallise dans un mélange alcool-eau. On obtient 500mg de cristaux. Rendement 27%.

$F = 91-2^\circ$.

Analyse: $C_{22}H_{29}O_2NS$, Calc. %: C 71,12 H 7,87 N 3,77

Tr. : 71,39 8,03 3,75

Isothiocyanates d'aryle III

Nous décrirons comme exemple la préparation de l'isothiocyanate de p. méthoxyphényle (76). On agite vigoureusement 50g d'ammoniaque concentrée au bain de glace et on ajoute lentement 37g de sulfure de carbone et 37g (0,3 mole) de p.anisidine. On continue l'agitation pendant 1 heure et on laisse reposer 2 heures. On essore le p.anisyldithiocarbamate d'ammonium formé, le dissout dans l'eau et ajoute une solution saturée froide de nitrate de plomb. On entraîne à la vapeur d'eau et on recueille 30g d'isothiocyanate huileux qui cristallise en refroidissant. Rendement 50%. F=18°. Litt. (76) F= 18°.

Nous avons préparé par cette méthode les isothiocyanates

de p.éthoxyphényle, F= 60°. Litt.(76) F= 62,5°.

de p.n-butoxybenzyle, que nous avons utilisé brut huileux.

Litt.(81) Eb₁₆ = 190-1°.

G.Tchernoff nous a aimablement fourni l'isothiocyanate de p.tolyle (litt. (82) F=26°) et celui de p.chlorophényle (litt. (83) F=45-7°).

N-aryl-p.méthoxyphénylthioacétamides I, R= CH₃O

On prépare le composé de Grignard du chlorure d'anisyle en ajoutant à température ordinaire une solution de 90g de chlorure d'anisyle (0,575 mole) dans 675 cm³ d'éther anhydre à un mélange de 42g (1,75 at/g) de magnésium en tournure avec 675 cm³ d'éther anhydre. L'addition dure 10 heures et demi. On transvase à l'abri de l'humidité à l'aide d'un siphon et en filtrant l'excès de magnésium sur verre fritté, dans 5 ballons recevant chacun 1/5 de la solution magnésienne.

On tiédit et ajoute dans chaque vase en 1 heure 30 0,03 à 0,04 mole d'isothiocyanate en agitant. Ensuite on refroidit à 0° et on acidifie par une solution normale d'acide chlorhydrique: un solide précipite. On extrait à l'éther, lave à l'eau et évapore le solvant. Le produit brut cristallise.

N-p.méthoxyphényl-p.méthoxyphénylthioacétamide R' = CH₃O

On recristallise dans un mélange benzène-éther de pétrole (Eb=60-80°) et on obtient avec un rendement de 10% par rapport au chlorure d'anisyle un produit fondant à 130-1°. Recristallisé encore une fois il fond à 134-5°.

Analyse: $C_{16}H_{17}O_2NS$, Calc. %: C 66,88 H 5,96 N 4,88
Tr. : 67,09 5,66 5,05

N-p.chlorophényl-p.méthoxyphénylthioacétamide $R' = Cl$

On recristallise dans le benzène et obtient avec un rendement de 12% par rapport au chlorure d'anisyle un produit fondant à 139-40°. Recristallisé, il fond à 140-0,5°.

Analyse: $C_{15}H_{14}ONSCl$, Calc. %: C 61,73 H 4,84 N 4,80 Cl 12,15
Tr. : 62,05 4,89 4,83 12,71

N-p.éthoxyphényl-p.méthoxyphénylthioacétamide $R' = C_2H_5O$

On recristallise dans le méthanol et on isole un solide fondant à 125-6° qui est le produit de duplication formé suivant la réaction de Wurtz: le dianisyle ($p.CH_3O-C_6H_5-CH_2$)₂, litt. (84) F= 125°. En recristallisant le résidu de l'eau-mère de la première cristallisation, on isole un solide fondant à 95-7° dont l'analyse est assez loin de celle qu'on attend. On chromatographie alors sur une colonne d'alumine dans le benzène; on obtient en tête le dianisyle puis, après une fraction huileuse, le thioamide attendu (F= 97,5-8°) avec un rendement de 6% par rapport au chlorure d'anisyle.

Analyse: $C_{17}H_{19}O_2NS$, Calc. %: C 67,76 H 6,36 N 4,61
Tr. : 67,50 6,36 4,45

N-p.n-butoxyphényl-p.méthoxyphénylthioacétamide $R' = nC_4H_9O$

Comme dans le cas précédent on isole du dianisyle par recristallisation dans le méthanol et il faut chromatographier sur alumine dans le benzène pour séparer le dianisyle en tête et obtenir ensuite le thioamide attendu avec 6% de rendement par rapport au chlorure d'anisyle. F= 82-3°.

Analyse: $C_{19}H_{23}O_2NS$, Calc. %: C 69,28 H 7,04 N 4,25
Tr. : 69,58 7,37 4,23

N-p.tolyl-p.méthoxyphénylthioacétamide $R' = CH_3$

Comme dans les deux cas précédents on obtient après chromatographie le thioamide attendu, avec 9% de rendement par rapport au chlorure d'anisyle.

le . F= 118,5-9°.

Analyse: $C_{16}H_{17}ONS$, Calc. %: C 70,83 H 6,32 N 5,16
Tr. : 70,61 6,32 5,19

Cyanures de p.alcoxybenzyle

On chauffe à reflux 24 heures 80g (0,4 mole) de chlorure de p.n-butoxybenzyle dans 650 cm³ d'acétone avec 3,7g d'iodure de sodium et 27g de cyanure de sodium. On ajoute de l'eau, extrait à l'éther, sèche, évapore l'éther et distille 52g de cyanure de p.n-butoxybenzyle. Rendement 69%.
Eb_{0,15} = 120-3°. Litt. (72) Eb₁₅ = 174-8°.

On prépare de la même manière le cyanure de p.éthoxybenzyle qui cristallise. F=45°. Eb_{0,4} = 115-20°. Litt. (72) F=47°, Eb₁₁ = 150°.

Acides p.alcoxyphénylacétiques

On saponifie 0,2 mole des nitriles précédents par un mélange de 70 cm³ d'éthanol, 22g d'eau et 22g de potasse en pastilles, en chauffant à reflux 4 heures suivant Proft (72). On obtient 95% d'acides cristallisés.

Acide p.éthoxyphénylacétique, F=89°. Litt. (72) F=91-3°.

Acide p.n-butoxyphénylacétique, F=85°. Litt.(72) F=88,5°

Chlorures de p.alcoxyphénacyle

On chauffe à reflux deux heures un poids égal d'acide et de chlorure de thionyle. On évapore l'excès de chlorure de thionyle et distille.

Chlorure de p.éthoxyphénacyle, Eb_I = 116,5-8°. Rendement 83%.

Chlorure de p.n-butoxyphénacyle, Eb_I = 137°. Rendement 76%.

Les chlorures n'ont pas été analysés mais condensés avec des amines pour donner les amides décrits ci-dessous dont les analyses sont correctes.

N-aryl-arylacétamides IV

On chauffe à reflux et en agitant 0,02 mole de chlorure d'acide avec 0,024 à 0,026 mole d'aniline para-substituée dans 20 à 25 cm³ de benzène.

On essore à froid puis ajoute de l'éther de pétrole (Eb=60-80°) et essore une seconde fraction. On recristallise dans un mélange alcool-eau. Les rendements varient de 85 à 98 %.

N-p.méthoxyphényl-p.éthoxyphénylacétamide $R = C_2H_5O, R' = CH_3O$
 F=127°. Analyse: $C_{17}H_{19}O_3N$, Calc. %: C 71,56 H 6,71 N 4,91
 Tr. : 71,48 6,72 4,83

N-p.éthoxyphényl-p.éthoxyphénylacétamide $R = C_2H_5O, R' = C_2H_5O$
 F=140-1,5°. Analyse: $C_{18}H_{21}O_3N$, Calc. %: C 72,21 H 7,07 N 4,68
 Tr. : 72,15 6,84 4,90

N-p.n-butoxyphényl-p.éthoxyphénylacétamide $R = C_2H_5O, R' = n-C_4H_9O$
 F=133-5°. Analyse: $C_{20}H_{25}O_3N$, Calc. %: C 73,36 H 7,70 N 4,28
 Tr. : 73,59 7,66 4,37

N-p.tolyl-p.éthoxyphénylacétamide $R = C_2H_5O, R' = CH_3$
 F=123°. Analyse: $C_{17}H_{19}O_2N$, Calc. %: C 75,81 H 7,11 N 5,20
 Tr. : 75,64 7,00 5,23

N-p.chlorophényl-p.éthoxyphénylacétamide $R = C_2H_5O, R' = Cl$
 F=151-2°. Analyse: $C_{16}H_{16}O_2NCl$, Calc. %: C 66,32 H 5,57 N 4,83 Cl 12,24
 Tr. : 66,10 5,41 4,84 12,28

N-p.méthoxyphényl-p.n-butoxyphénylacétamide $R = n-C_4H_9O, R' = CH_3O$
 F=128°. Analyse: $C_{19}H_{23}O_3N$, Calc. %: C 72,82 H 7,40 N 4,47
 Tr. : 72,58 7,40 4,45

N-p.éthoxyphényl-p.n-butoxyphénylacétamide $R = n-C_4H_9O, R' = C_2H_5O$
 F=139-9,5°. Analyse: $C_{20}H_{25}O_3N$, Calc. %: C 73,36 H 7,70 N 4,28
 Tr. : 73,02 7,49 4,34

N-p.n-butoxyphényl-p.n-butoxyphénylacétamide $R = n-C_4H_9O, R' = n-C_4H_9O$
 F=148-9°. Analyse: $C_{22}H_{29}O_3N$, Calc. %: C 74,33 H 8,22 N 3,94
 Tr. : C 74,74 8,12 4,01

N-p.tolyl-p.n-butoxyphénylacétamide $R=n-C_4H_9O$, $R'=CH_3$
 F=130-1°. Analyse: $C_{19}H_{23}O_2N$, Calc. %: C 76,73 H 7,80 N 4,71
 Tr. : C 76,72 7,66 4,78

N-p.chlorophényl-p.n-butoxyphénylacétamide $R=n-C_4H_9O$, $R'=Cl$
 F=143°. Analyse: $C_{18}H_{20}O_2NCl$, Calc. %: C 68,02 H 6,34 N 4,41 Cl 11,16
 Tr. : 68,22 6,49 4,75 11,07

N-aryl-arylthioacétamides I

On chauffe 40 minutes à reflux dans 20 cm³ de pyridine 0,015 mole d'a-
 mide préparé ci-dessus avec 5g de pentasulfure de phosphore. On essore
 à froid, extrait l'eau-mère à l'acétate d'éthyle, réunit les cristaux
 obtenus et recristallise dans un mélange benzène-éther de pétrole (Eb=
 60-80°). Les rendements varient de 85 à 98%.

N-p.méthoxyphényl-p.éthoxyphénylthioacétamide $R=C_2H_5O$, $R'=CH_3O$
 F=96°. Analyse: $C_{17}H_{19}O_2NS$, Calc. %: C 67,76 H 6,36 N 4,65
 Tr. : 67,97 6,36 4,62

N-p.éthoxyphényl-p.éthoxyphénylthioacétamide $R=C_2H_5O$, $R'=C_2H_5O$
 F=96-6,5°. Analyse: $C_{18}H_{21}O_2NS$, Calc. %: C 68,55 H 6,71 N 4,44
 Tr. : 68,77 6,85 4,24

N-p.tolyl-p.éthoxyphénylthioacétamide $R=C_2H_5O$, $R'=CH_3$
 F=113-5°. Analyse: $C_{17}H_{19}ONS$, Calc. %: C 71,56 H 6,71 N 4,91
 Tr. : 71,65 6,64 4,97

N-p.chlorophényl-p.éthoxyphénylthioacétamide $R=C_2H_5O$, $R'=Cl$
 F=144-5°. Analyse: $C_{16}H_{16}ONSCl$, Calc. %: C 62,83 H 5,27 N 4,58 Cl 11,59
 Tr. : 62,90 5,35 4,44 11,40

N-p.n-butoxyphényl-p.éthoxyphénylthioacétamide $R=C_2H_5O$, $R'=n-C_4H_9O$
 F=69-71,5°. Analyse: $C_{20}H_{25}O_2NS$, Calc. %: C 69,95 H 7,33 N 4,08
 Tr. : 70,02 7,26 4,12

N-p.méthoxyphényl-p.n-butoxyphénylthioacétamide $R=n-C_4H_9O$, $R'=CH_3O$

F=89-90°. Analyse: $C_{19}H_{23}O_2NS$, Calc. %: C 69,28 H 7,04 N 4,25

Tr. : 69,22 6,83 4,40

N-p.éthoxyphényl-p.n-butoxyphénylthioacétamide $R=n-C_4H_9O$, $R'=C_2H_5O$

F=91,5°. Analyse: $C_{20}H_{25}O_2NS$, Calc. %: C 69,95 H 7,33 N 4,08

Tr. : 70,09 7,13 4,33

N-p.tolyl-p.n-butoxyphénylthioacétamide $R=n-C_4H_9O$, $R'=CH_3$

F=71,5-2°. Analyse: $C_{19}H_{23}ONS$, Calc. %: C 72,82 H 7,40 N 4,47

Tr. : 72,75 7,41 4,60

N-p.chlorophényl-p.n-butoxyphénylthioacétamide $R=n-C_4H_9O$, $R'=Cl$

F=89-90,5°. Analyse: $C_{18}H_{20}NSCl$, Calc. %: C 64,75 H 6,34 N 4,19 Cl 10,62

Tr. : 64,46 6,07 - 10,75

N-p.n-butoxyphényl-p.n-butoxyphénylthioacétamide $R=n-C_4H_9O$, $R'=n-C_4H_9C$

F=91-2°. Ce composé est identique à celui préparé p.18 ($C_{22}H_{29}O_2NS$).

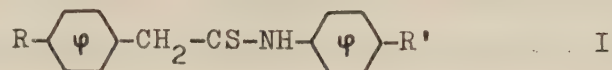
Tests antituberculeux

La souche utilisée pour les tests est une souche humaine de Mycobactérium Tuberculosis "H 37 Rv". Les produits ont été testés d'abord in vitro. Seuls ceux qui présentent une certaine activité ont été ensuite essayés in vivo sur la souris.

1°-Tests in vitro.

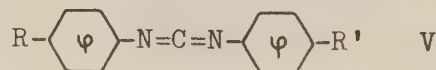
La plupart des produits à essayer, assez insolubles, ont été dissous dans l'éthylène glycol. Chaque produit est préparé à plusieurs dilutions et chaque tube est ensemencé par 0,01 mg de la souche cultivée en milieu de Youmans au sérum. On conserve les tubes à essais et des tubes témoins plusieurs jours. On détermine la concentration minimum d'un produit qui inhibe complètement la croissance du bacille après un certain nombre de jours. Dans ces conditions, une concentration inhibitrice minimum de 30 à 50 γ/cm^3 après 12 à 18 jours dénote une activité assez médiocre. A 20 γ/cm^3 le produit présente une activité notable qu'il peut être intéressant d'étudier de plus près.

Parmi les thioacétanilides (I), ceux où R= H ne sont pas actifs à



moins de 40 γ/cm^3 . Mais avec R= CH_3O , $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, $\text{n-C}_4\text{H}_9\text{O}$ un certain nombre des composés étudiés sont actifs à 20 γ/cm^3 . (Tableau I).

On a testé également quelques thiourées (VI) connues pour leur activité (29) et quelques carbodiimides (V) qui en dérivent par perte de SH_2 . Le tableau II montre que les substituants exercent la même influence sur l'activité dans les deux séries de composés mais que la



perte de SH_2 correspond à une nette diminution d'activité.

Tableau I Thioacétanilides I

R	R'	Concentration inhibitrice		Activité γ/cm^3
		6è jour γ/cm^3	18è jour γ/cm^3	
CH ₃ O	CH ₃ O	20	> 40	
-	C ₂ H ₅ O	20	40	actif à 40
-	CH ₃	40	> 40	
-	Cl	10	20	actif à 20
-	n-C ₄ H ₉ O	10	20	actif à 20
C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	20	20	actif à 20
-	CH ₃ O	20	> 40	
-	Cl	20	> 40	
-	n-C ₄ H ₉ O	20	20	actif à 20
n-C ₄ H ₉ O	C ₂ H ₅ O	20	20	actif à 20
-	CH ₃ O	20	> 40	
-	CH ₃	5	20	actif à 20
-	Cl	20	20	actif à 20
-	n-C ₄ H ₉ O	20	> 40	

Tableau II Thiourées et carbodiimides

Formule	R=R'	Concentration inhibitrice au 12 ^e jour γ/cm^3	Activité γ/cm^3
VI	CH ₃ O	40	actif à 40
-	CH ₃	40	actif à 40
-	Cl	40	actif à 40
-	C ₂ H ₅ O	20	actif à 20
-	nC ₄ H ₉ O	20	actif à 20

Tableau II (suite)

V	CH_3O	> 40	
-	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	40	actif à 40
-	$\text{n-C}_4\text{H}_9\text{O}$	40	actif à 40

2°-Tests in vivo.

Les résultats concernant les thioacétanilides ont conduit à faire des tests in vivo sur la souris.

On a d'abord étudié la toxicité des produits sur la souris; elle est assez faible. La souris supporte 30 mg sans aucun trouble.

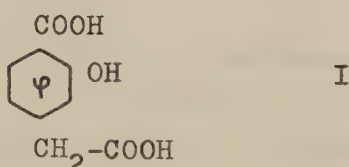
Pour les tests on étudie des souris inoculées par 0,1 mg de bacille "H 37 Rv" par voie intraveineuse. Des groupes de 6 à 7 animaux sont traités par voie buccale à raison de quelques milligrammes de produit mélangé chaque jour à leur nourriture. Le vingtième jour on détermine la mortalité des divers groupes, comparée à celle d'un groupe de souris témoins inoculées de la même façon et non traitées.

On a testé de cette façon les thioacétanilides qui présentent d'après le tableau I une activité à $20 \gamma/\text{cm}^3$ in vitro. Aucun de ces produits ne présente d'activité in vivo.

2^{ème} chapitre

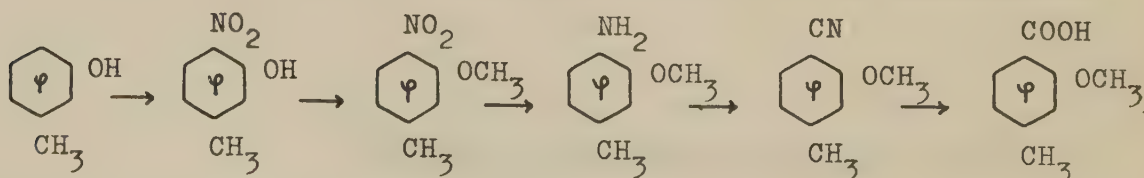
Préparation d'acides salicyliques portant une chaîne aliphatique en para.

Dans la première partie de ce chapitre, nous étudierons la préparation de l'acide carboxy-4 hydroxy-3 phénylacétique (I).



Nous avons tout d'abord préparé l'acide méthyl-4 méthoxy-2 benzoïque (VI) qui devait donner l'acide (I) par bromuration de la chaîne latérale -CH_3 , cyanuration du bromure et hydrolyse du nitrile, suivies de la coupure du groupement méthoxy.

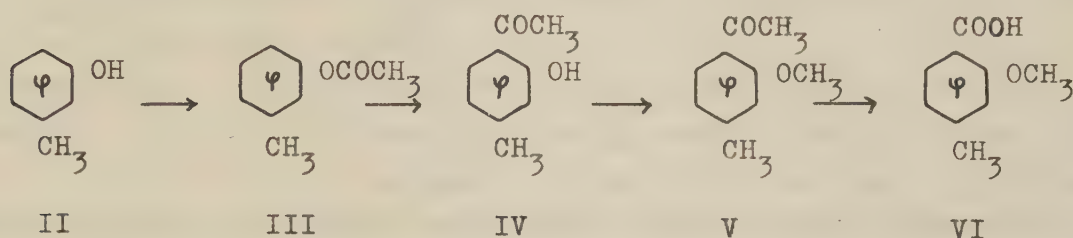
L'acide (VI) est connu depuis longtemps (85). On a décrit sa préparation en cinq étapes avec 5 % de rendement: nitration du m. crésol, méthylation de la fonction phénol, réduction du groupement -NO_2 en amine, diazotation et réaction de Sandmeyer, hydrolyse du nitrile en acide.



Nous avons préparé cet acide par une série de réactions permettant de l'obtenir en 4 étapes seulement, avec un rendement de 66%.

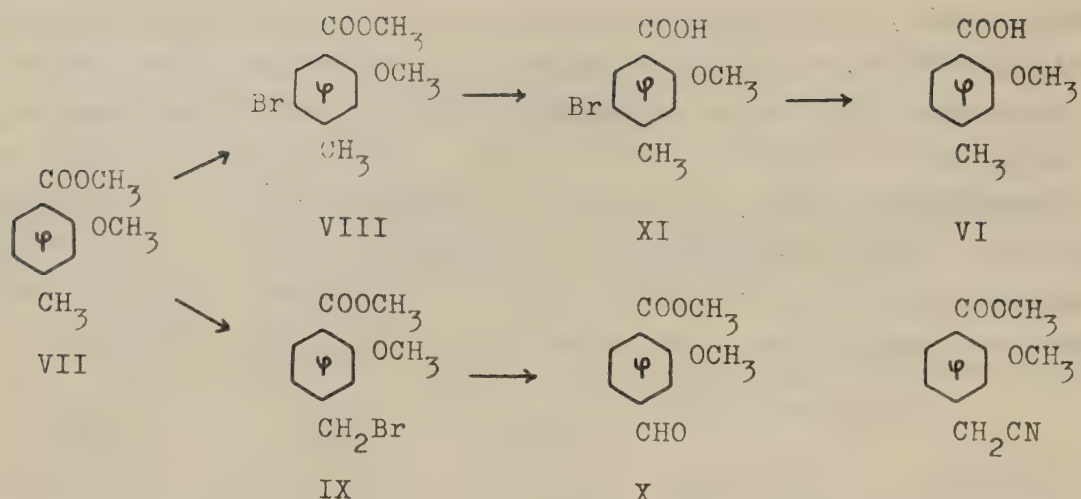
Après acétylation du m. crésol, on effectue la transposition de Fries sur l'acétyl m. crésol (III); dans des conditions bien précises de température et de solvant (87), on obtient un seul des isomères possibles, l'hydroxy-2 méthyl-4 acétophénone (IV). On méthyle ensuite la fonction phénol par le sulfate de méthyle (V), puis on oxyde par l'hypochlorite la

fonction $-\text{COCH}_3$ en fonction acide. Nous avons employé une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium du commerce ajustée à un titre précis calculé d'après SÜS (88). Une solution trop concentrée et trop alcaline conduit à un acide de formule brute $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3\text{Cl}_2$, fondant beaucoup plus haut, qui est probablement l'acide dichloro-3,5 méthoxy-2 méthyl-4 benzoïque. La température de la réaction doit être contrôlée avec soin pour éviter la formation de produits huileux; l'emploi d'un solvant organique est inutile. Dans ces conditions le rendement est pratiquement quantitatif.



La bromuration de la chaîne latérale de l'acide (VI) s'est révélée délicate. En effet, le groupement méthoxy influe fortement sur la place de la substitution, qui peut se faire sur le noyau ou sur la chaîne latérale. King (89) a montré que le N-bromosuccinimide à reflux cinq heures dans le tétrachlorure de carbone bromé l'acide p. toluïque sur la chaîne et l'acide diméthoxy-3,5 p. toluïque sur le noyau. L'acide (VI) se place entre les deux. Nous avons fait deux séries d'essais de bromuration: sur l'acide (VI) lui-même et sur l'ester méthylique (VII).

L'action du brome dans l'acide acétique sur le méthoxy-2 méthyl-4 benzoate de méthyle (VII) a donné un bromure nucléaire, le bromo-5 méthoxy-2 méthyl-4 benzoate de méthyle (VIII), déjà décrit (90) et préparé par estérification et méthylation au sulfate de méthyle de l'acide bromo-5 salicylique, et fondant à $45-46^\circ$. Le composé que nous obtenons fond à 45° et ne donne aucune trace de brome minéralisé après saponification par la potasse à reflux; l'acide obtenu par cette saponification fond à $134-135^\circ$, comme l'acide bromo-5 méthoxy-2 méthyl-4 benzoïque (91).



Nous avons ensuite bromé le méthoxy-2 méthyl-4 benzoate de méthyle (VII) par le N-bromosuccinimide à reflux dans le tétrachlorure de carbone en présence de peroxyde de benzoyle. Nous avons isolé un solide cristallisé fondant à 45° dont la formule brute correspond à la substitution d'un atome de brome à un atome d'hydrogène; on évalue la proportion des isomères (VIII) et (IX) par titration du brome minéralisé après saponification par reflux dans la potasse méthanolique. Nous n'avons pas pu séparer les deux isomères par distillation (le mélange distille de 120 à 140° sous 0,03 mm.); par cristallisations successives dans le méthanol et l'éther de pétrole on parvient à séparer le bromure nucléaire (VIII) (F= 45-46°) qui se dépose en cristaux cubiques dans le méthanol, et le bromure (IX) (F= 51°) qui cristallise dans l'éther de pétrole sous forme d'aiguilles. Le rendement en bromure de carbométhoxy-4 méthoxy-3 benzyle (IX) pur n'a jamais dépassé 20%.

Après saponification du bromoester (VIII) on peut récupérer l'acide (VI) avec 90% de rendement en éliminant l'atome de brome nucléaire par réduction avec l'alliage de Raney dans la soude (92).

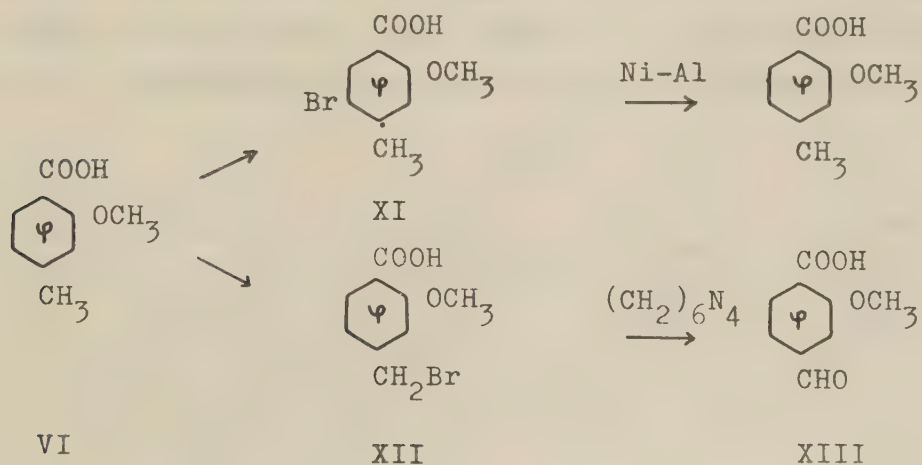
A partir du bromure (IX) nous avons préparé le carbométhoxy-4 méthoxy-3 benzaldéhyde (X) par la réaction de Sommelet avec l'hexaméthylène tétramine; l'aldéhyde donne la cyanhydrine en présence de bisulfite et de cyanure de sodium; mais nous n'avons pas pu isoler l'acide carboxy-4 méthoxy-3 phénylacétique correspondant à la réduction et à l'hydrolyse de la cyanhydrine.

L'action du cyanure de potassium à froid sur le bromure (IX) donne avec 56% de rendement le nitrile correspondant que nous utiliserons dans le troisième chapitre de ce travail.

Nous avons ensuite entrepris de bromer l'acide méthoxy-2 méthyl-4 benzoïque (VI) lui-même.

Le N-bromosuccinimide réagit très mal: après 17 heures de reflux dans le tétrachlorure de carbone en présence de peroxyde de benzoyle on récupère une grande partie du produit de départ inchangé. Nous avons donc essayé l'action directe du brome.

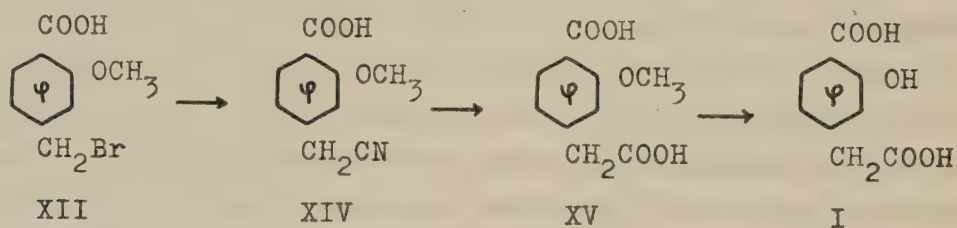
D'après Daub (93) qui brome l'acide p. toluïque sur la chaîne en éclairant le milieu réactionnel, nous avons bromé l'acide (VI) en solution dans le tétrachlorure de carbone à la lumière d'une lampe à filament de tungstène. Nous avons établi que, si l'on ajoute assez rapidement le brome sans attendre la décoloration totale, on obtient avec un bon rendement l'acide bromo-5 méthoxy-2 méthyl-4 benzoïque (XI) ($F=134^{\circ}$) identique au produit de saponification du bromo-5 méthoxy-2 méthyl-4 benzoate de méthyle décrit plus haut. Si, au contraire, on ajoute le brome assez lentement en laissant le milieu se décolorer après chaque addition, on obtient avec 50% de rendement un précipité fondant à 124° qui correspond au composé (XII) bromé sur la chaîne latérale; l'huile obtenue par évaporation du solvant titre 60 à 70 % du brome théorique minéralisable par saponification, mais on n'a jamais pu en obtenir des cristaux. Nous avons remarqué que la bromuration est moins lente et le rendement supérieur quand on initie la réaction avec un peu de chlorure d'aluminium anhydre.



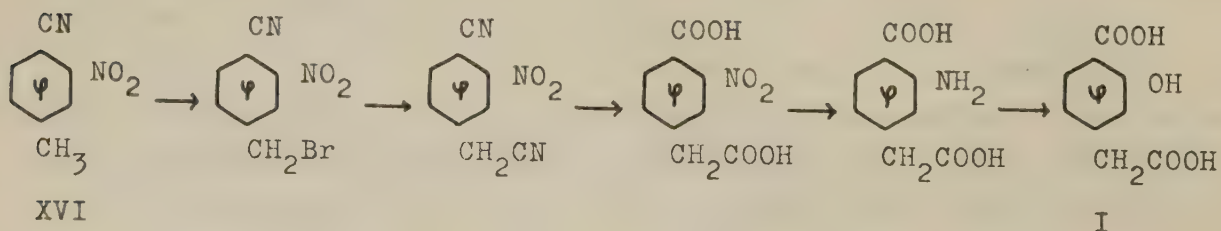
Le bromure de carboxy-4 méthoxy-3 benzyle (XII) pur fond à 124-125°. Le point de fusion d'un mélange avec l'isomère nucléaire (F=134°) est abaissé d'une dizaine de degrés.

Le bromure de carboxy-4 méthoxy-3 benzyle (XII) peut être estérifié en bromure (IX) qu'on obtient ainsi avec un rendement meilleur que par bromuration directe. La réaction de Sommelet sur le bromure (XII) permet d'obtenir le carboxy-4 méthoxy-3 benzaldéhyde (XIII). L'action d'un cyanure alcalin sur le bromure (XII) en milieu aqueux à p_H neutre et à température ordinaire donne le nitrile correspondant (XIV), assez difficile à purifier: il est nécessaire de le chromatographier sur colonne de silice dans le chloroforme.

La saponification du nitrile (XIV) par la potasse hydroalcoolique à reflux pendant deux heures donne l'acide (XV). On coupe l'éther méthylique par un mélange d'acides bromhydrique et acétique pour obtenir l'acide carboxy-4 hydroxy-3 phénylacétique (I) attendu.



La bromuration d'un composé contenant un groupement méthoxy s'est révélée assez délicate. Nous avons donc envisagé une autre méthode pour obtenir l'acide (I). Après halogénéation du cyano-4 nitro-3 toluène (XVI) nous pensions transformer l'halogénure en nitrile puis en acide et obtenir la fonction phénol en 3 par réduction du groupement $-\text{NO}_2$ et diazotation.



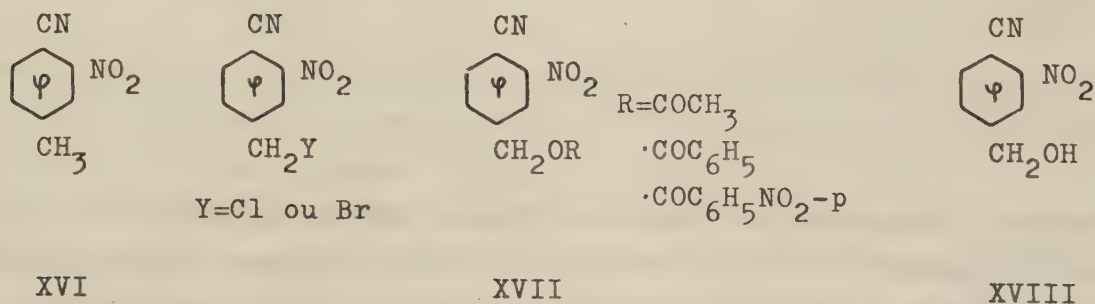
Le cyano-4 nitro-3 toluène (XVI) déjà décrit est préparé à partir de l'acétyl p.toluidine par nitration (94), désacétylation, diazotation et réaction de Sandmeyer (95).

Malheureusement ni la chloruration ni la bromuration de (XVI) n'ont permis d'isoler un halogénure pur.

La chloruration a été essayée suivant Blicke (96) qui chlore le nitrile p.toluique à chaud sous l'éclairage d'une lampe à argon, en utilisant un tube plongeant générateur de rayons ultra-violet.

La bromuration a été effectuée soit par le brome en présence de rayons ultra-violet à 150° suivant Case (97) pour la bromuration du nitrile p.toluique, soit par le N-bromosuccinimide dans le tétrachlorure de carbone en présence de peroxyde de benzoyle (après 32 heures de reflux on retrouve 90% du produit de départ et 15% après 67 heures).

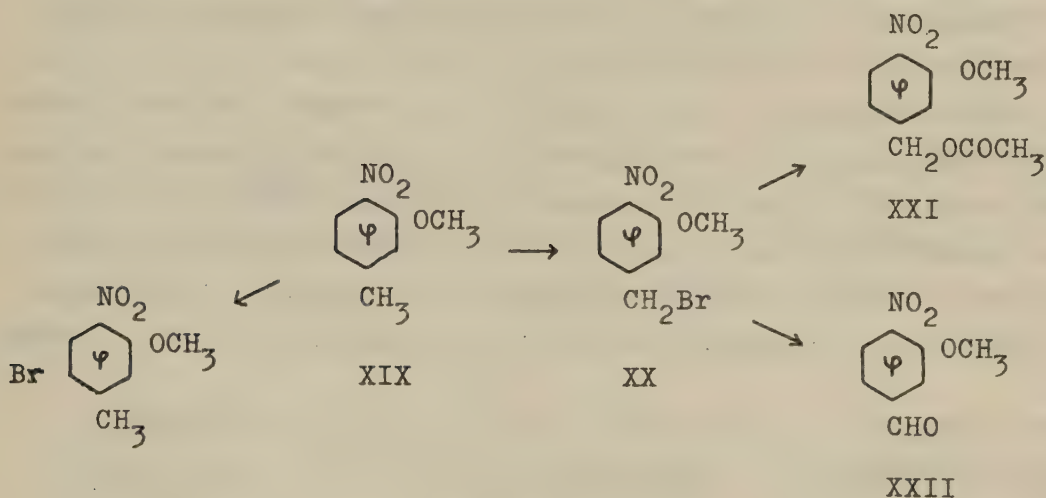
Dans tous les essais les halogénures obtenus sont huileux et impossibles à cristalliser. Ils titrent 50 à 80% de brome minéralisable par la potasse. Traités par un cyanure alcalin, ils ne donnent pas de produit cristallisé correspondant au nitrile, quelles que soient les conditions de la réaction. Cependant ils donnent avec 20 à 45% de rendement des dérivés cristallisés (XVII), acétate, benzoate, p.nitrobenzoate, dont la saponification fournit l'alcool cyano-4 nitro-3 benzylique (XVIII) pur. Le rendement en alcool, qui ne dépasse pas 22% par rapport à (XVI) est trop faible pour que sa préparation soit un bon moyen d'accès à l'acide (I).



Nous avons également étudié la bromuration du méthoxy-3 nitro-4 toluène (XIX) que nous avons préparé pour l'utiliser dans la seconde partie de ce chapitre.

L'action du brome dans le tétrachlorure de carbone à reflux fournit le bromure nucléaire avec un rendement de 80%. Au contraire avec le N-bromosuccinimide dans le tétrachlorure de carbone en présence de peroxyde de benzoyle, nous avons obtenu facilement le bromure de nitro-4 méthoxy-3 benzyle (XX) avec 60% de rendement, ce qui montre qu'ici le groupe méthoxy n'empêche pas la bromuration latérale.

Mais nous n'avons pas pu obtenir le nitrile correspondant par l'action d'un cyanure alcalin, quelles que soient les conditions de réaction. Le bromure, cependant, donne avec un bon rendement l'acétate (XXI), et par la réaction de Sommelet l'aldéhyde méthoxy-3 nitro-4 benzoïque (XXII) caractérisé par son point de fusion et celui de sa 2,4-dinitro-phénylhydrazone. L'échec de la cyanuration nous a fait abandonner cette voie d'accès à l'acide (I).



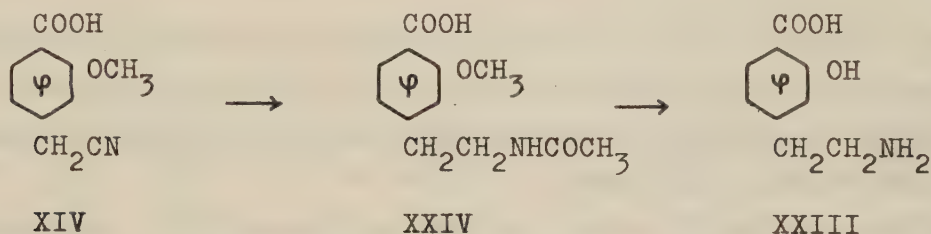
C'est finalement la première méthode décrite qui, malgré la difficulté de la bromuration de la chaîne de l'acide méthoxy-2 méthyl-4 benzoïque (VI), nous a permis d'obtenir l'acide carboxy-4 hydroxy-3 phénylacétique (I).

...

Il suffisait d'hydrogéner le nitrile (XIV) préparé plus haut pour obtenir l'acide p.aminoéthylsalicylique (XXIII), homologue supérieur de l'acide p.aminosalicylique.

Après avoir essayé sans succès une hydrogénation chimique de la

fonction nitrile par le sodium dans l'alcool en présence de toluène (98) ou par l'hydrure double de lithium et d'aluminium (99), nous avons fait des essais d'hydrogénation catalytique. Le nickel de Raney dans l'alcool nous a donné des produits résineux, le palladium sur sulfate de baryum a laissé le produit inchangé. Finalement nous avons obtenu de bons résultats avec le platine d'Adams dans l'anhydride acétique (100); celui-ci bloque la fonction amine dès qu'elle se forme et empêche la formation d'amine secondaire. Nous avons obtenu un produit huileux dont le spectre I.R. ne montre plus de bande $-CN$ à 2.200 cm^{-1} , l'acide acétylaminoéthyl-4 méthoxy-3 benzoïque (XXIV). En traitant ce composé par un mélange d'acides acétique et bromhydrique, nous avons à la fois désacétylé la fonction amine et coupé la fonction éther-oxyde, et nous avons isolé avec 60% de rendement l'acide p.aminoéthylsalicylique (XXIII).



XXI

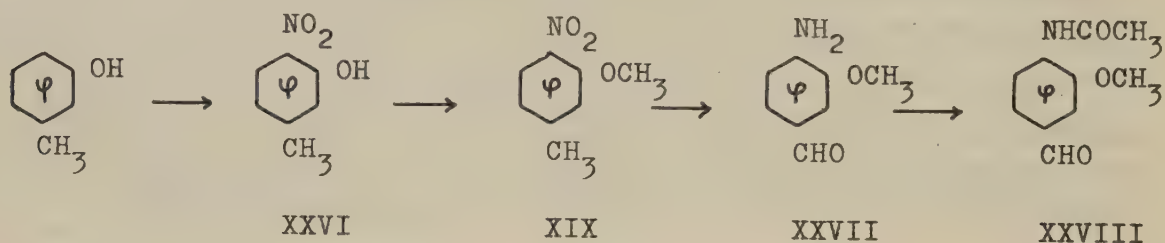
Pour préparer l'acide carboxy-4 hydroxy-3 phénylpropionique (XXV), qui fait l'objet de la seconde partie de ce chapitre, nous avons utilisé le méthoxy-3 nitro-4 toluène (XIX) cité plus haut.

En effet une bonne méthode d'obtention des acides arylpropioniques consiste à faire une synthèse de Perkin à l'aide de l'acide malonique sur le benzaldéhyde convenable, suivie d'une réduction de la double liaison; nous pensions utiliser le benzaldéhyde obtenu par oxydation de (XIX).

Nous avons préparé le méthoxy-3 nitro-4 toluène (XIX) déjà décrit (102) par nitration du m.crésol en position ortho de la fonction phénol puis méthylation (101) au sulfate de méthyle.

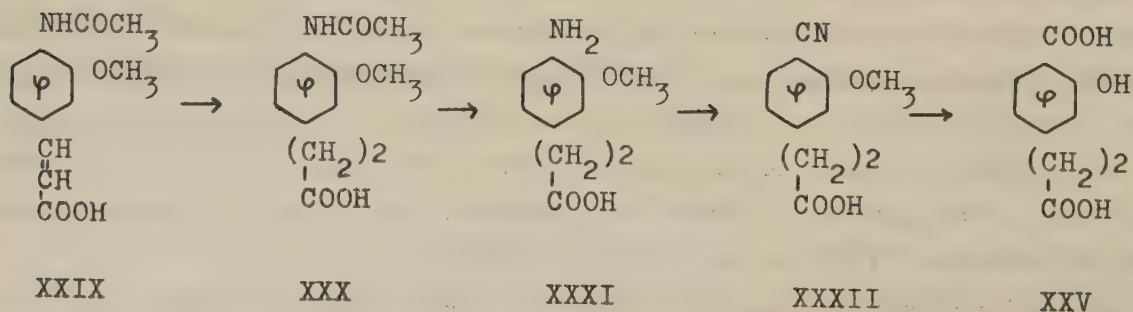
Nous avons ensuite essayé d'oxyder le groupement méthyle par le tétracétate de plomb ou l'anhydride chromique, sans résultat. Nous avons

alors effectué la dismutation de (XIX) par le soufre: le groupement $-CH_3$ est oxydé en $-CHO$ et simultanément le groupement $-NO_2$ est réduit en amine, ce qui nous fait gagner une étape puisque nous devons nécessairement obtenir une fonction amine en 4 pour préparer le nitrile puis l'acide. La dismutation du méthoxy-3 nitro-4 toluène a été faite (103) avec 45% de rendement; en modifiant les détails opératoires nous avons obtenu 60% d'amino-4 méthoxy-3 benzaldéhyde (XXVII).



Après acétylation de la fonction amine on effectue la synthèse de Perkin modifiée par Knoevenagel dans la pyridine en présence de pipéridine (104) et on obtient l'acide acétylamino-4 méthoxy-3 cinnamique (XXIX) avec 75% de rendement.

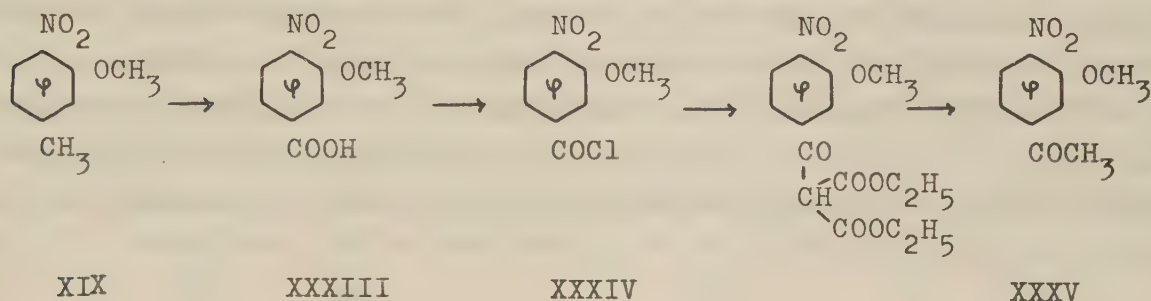
Ensuite nous avons réduit la double liaison par l'amalgame de sodium dans l'eau (XXX) (105) et désacétylé la fonction amine par la potasse. L'acide amino-4 méthoxy-3 phénylpropionique (XXXI) est ensuite diazoté et traité par le cyanure cuivreux suivant la réaction de Sandmeyer. Le nitrile obtenu (XXXII) n'a pu être saponifié ni hydrolysé dans de bonnes conditions. Mais un mélange d'acides acétique et bromhydrique effectue simultanément l'hydrolyse du nitrile et la coupure de la fonction éther-oxyde pour donner avec 60% de rendement l'acide carboxy-4 hydroxy-3 phénylpropionique (XXV).



La dernière partie de ce chapitre est consacrée à la préparation de l'acide carboxy-4 hydroxy-3 phénylbutyrique.

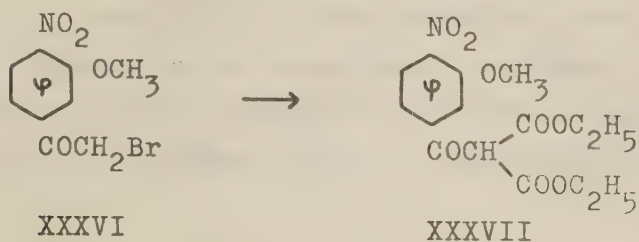
Pour obtenir une chaîne à quatre atomes de carbone nous avons envisagé de faire une synthèse malonique sur la méthoxy-3 nitro-4 acétophénone bromée en ω .

On peut faire la synthèse des acétophénonnes substituées en condensant le chlorure de benzoyle correspondant avec l'ester malonique éthoxymagnésifié. Lund (106) a montré qu'en présence d'un composé halogéné comme le tétrachlorure de carbone, le magnésium est attaqué par l'éthanol et l'éthylate de magnésium formé réagit très bien avec le malonate d'éthyle pour former l'ester malonique éthoxymagnésifié. Celui-ci attaque les composés à halogène mobile, particulièrement les chlorures d'acide. Le benzoylmalonate obtenu peut être hydrolysé en acétophénone en milieu acide.



Nous avons préparé l'acide méthoxy-3 nitro-4 benzoïque (XXXIII) par oxydation permanganique du méthoxy-3 nitro-4 toluène (XXI) puis le chlorure d'acide (XXXIV) par action d'un fort excès de chlorure de thionyle. Le chlorure d'acide réagit avec l'ester malonique éthoxymagnésifié dans le chlorobenzène (107), puis on hydrolyse le malonate par un mélange d'acides acétique et sulfurique en méthoxy-3 nitro-4 acétophénone (XXXV).

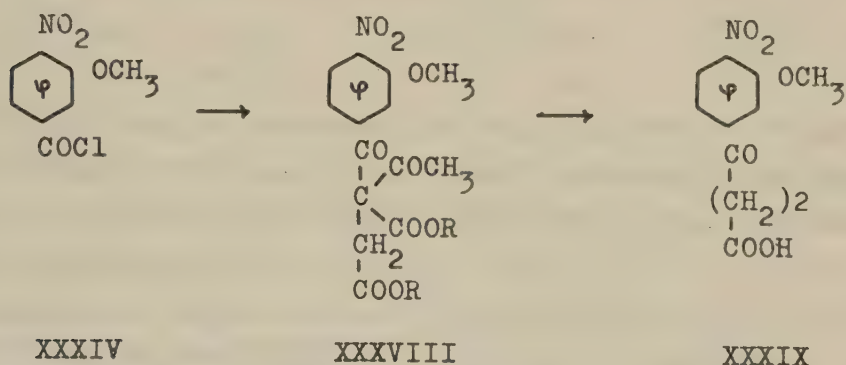
Une bromuration donne l' ω -bromo méthoxy-3 nitro-4 acétophénone (XXXVI) sur laquelle on effectue une synthèse malonique.



La méthode classique utilisant la poudre de sodium dans l'éther n'a donné aucun produit pur. Mais en utilisant l'hydrure de sodium dans le diméthylformamide (108) nous avons pu isoler le méthoxy-3 nitro-4 benzoylmalonate d'éthyle (XXXVII) avec un rendement assez faible (28%). Cet ester n'est pas stable et il a été impossible de le saponifier et de le décarboxyler; tous les essais ont conduit à des produits résineux.

Nous avons donc cherché à obtenir la chaîne à 4 atomes de carbone par un autre moyen. La condensation d'un ester succinique avec un chlorure d'acide $ArCOCl$ conduirait à ce résultat. Dans l'acétylsuccinate d'éthyle, un des atomes d'hydrogène est rendu suffisamment mobile par la présence du radical acétyle pour que la condensation ait lieu (109). L'acétodiester formé est traité par l'acide sulfurique qui le désacétyle l'hydrolyse et le décarboxyle.

A partir du chlorure de méthoxy-3 nitro-4 benzoyl et en utilisant l'acétylsuccinate de méthyle (ou d'éthyle) nous avons obtenu par cette méthode le méthoxy-3 nitro-4 benzoylacétylsuccinate de méthyle (ou d'éthyle) (XXXVIII) beaucoup plus stable que le benzoylmalonate préparé plus haut, et qui conduit par action de l'acide sulfurique à l'acide méthoxy-3 nitro-5 benzoylpropionique (XXXIX) avec un rendement de 33%.



Il restait à réduire la fonction cétone de la chaîne et à transformer le groupement $-\text{NO}_2$ en amine, nitrile et acide.

Les essais de réduction simultanée des groupements $-\text{CO}$ et $-\text{NO}_2$ par la réaction de Clemmensen avec l'amalgame de zinc ou par hydrogénation catalytique sur palladium dans l'acide acétique en présence d'acide per-

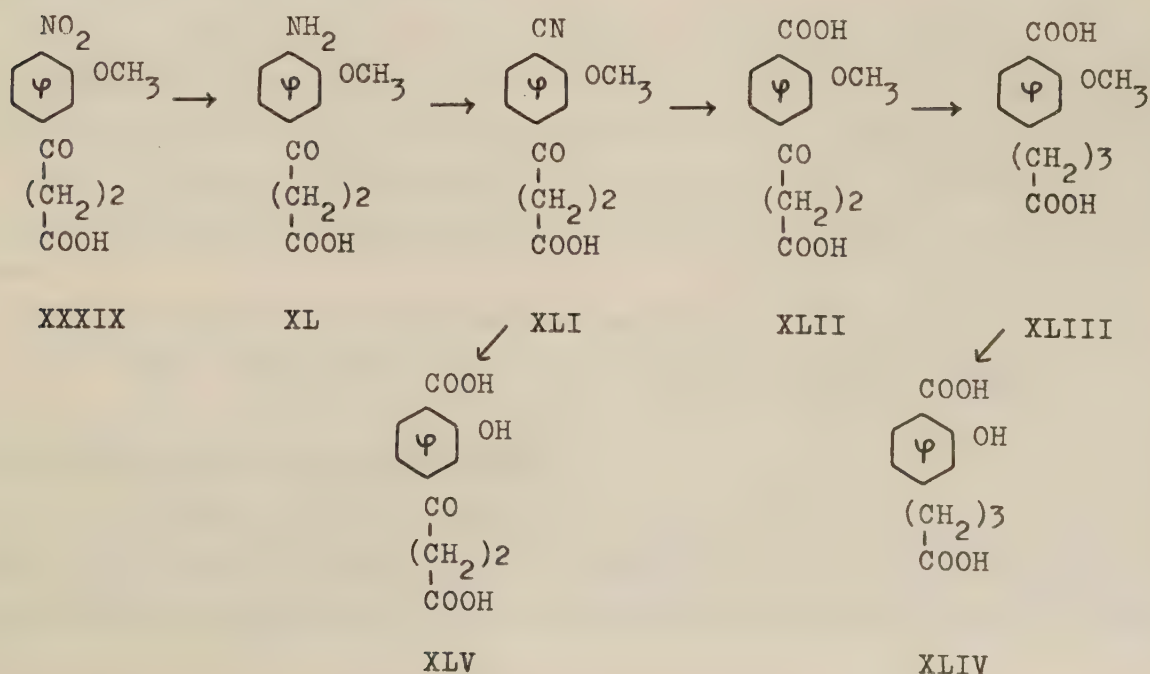
chlorique (IIIO) n'ont pas donné de bons résultats, on obtient des mélanges.

Nous avons réduit la fonction $-\text{NO}_2$ en $-\text{NH}_2$ par le sulfate ferreux ammoniacal (109) puis diazoté et fait une réaction de Sandmeyer pour obtenir l'acide cyano-4 méthoxy-3 benzoylpropionique (XLI).

L'hydrolyse de ce produit s'est montrée délicate: une saponification trop poussée conduit à des résines, mais par reflux 2 heures dans la soude hydroalcoolique 2N on obtient l'acide (XLII) avec 70% de rendement. En milieu acide, le nitrile (XLI) est presque totalement détruit mais après reflux avec un mélange d'acides acétique et bromhydrique nous avons isolé l'acide carboxy-4 hydroxy-3 benzoylpropionique (XLV) avec un rendement très faible (8%).

La réduction de la fonction cétone de (XLII) a été tentée de nouveau à ce stade par les méthodes employées plus haut sans résultat. La réaction de Wolff-Kischner avec l'hydrate d'hydrazine à la température d'ébullition du diéthylène glycol (modification de Huang-Minlon (111)) détruit le produit. Cependant en modérant les conditions de température nous avons obtenu avec un rendement médiocre (25%) l'acide carboxy-4 méthoxy-3 phénylbutyrique (XLIII).

La coupure de l'éther-oxyde par un mélange d'acides bromhydrique et acétique donne avec 47% de rendement l'acide carboxy-4 hydroxy-3 phénylbutyrique (XLIV).



On pouvait penser obtenir beaucoup plus rapidement l'acide (XL) en condensant l'anhydride succinique sur l'o.anisidine par la réaction de Friedel. Mais l'acide que nous obtenons après désacétylation n'est pas l'acide (XL). C'est un isomère, probablement l'acide amino-3 méthoxy-4 benzoylpropionique.

Partie expérimentale.

Acétyl m.crésol III

Suivant Claus et Hirsh (112) on chauffe à reflux 7 heures 300g (2,78 mole) de m.crésol avec 480 cm³ d'anhydride acétique. On distille sous vide et recueille 410g (rendement quantitatif) d'acétyl m.crésol.

$Eb_{I2} = 95^{\circ}$. Litt. (112) $Eb_{I3} = 99^{\circ}$.

Hydroxy-2 méthyl-4 acétophénone IV

On applique la réaction décrite par Rosenmund et Schnurr (87) à de plus grandes quantités. On mélange 600g (4 moles) d'acétyl m.crésol et 600g de chlorure d'aluminium pulvérisés. On plonge brusquement le ballon réactionnel dans un bain à 120° et on porte la température à 165°. Il se dégage de l'acide chlorhydrique et le milieu devient très visqueux. On entraîne à la vapeur d'eau, extrait à l'éther, sèche, évapore l'éther et distille 470g (rendement 78%) d'hydroxy-2 méthyl-4 acétophénone.

$Eb_{0,6} = 82-4^{\circ}$. $n_D^{24} = 1,5542$. Semicarbazone, $F = 218-20^{\circ}$ (alcool).

Litt. (85) $Eb_{20} = 126^{\circ}$. $n_D^{13} = 1,5525$. Semicarbazone, $F = 214^{\circ}$.

Méthoxy-2 méthyl-4 acétophénone V

On dissout 167g (1,1 mole) de la cétone précédente dans 500 cm³ de soude et ajoute 140g de sulfate de méthyle en chauffant au bain-marie. Pendant 6 heures on ajoute par portions 470g de sulfate de méthyle en ajoutant au fur et à mesure suffisamment de soude pour que le milieu reste alcalin. On extrait à l'éther, sèche, évapore l'éther et distille 180g de cétone.

$Eb_{0,6} = 100-3^{\circ}$. $F = 35-6^{\circ}$. Semicarbazone, $F = 194-8^{\circ}$.

Litt. (113) $Eb_{I4} = 136-7^{\circ}$. $F = 37^{\circ}$. Semicarbazone, $F = 200-1^{\circ}$.

Acide méthoxy-2 méthyl-4 benzoïque VI

A partir d'une solution commerciale d'eau de Javel de degré chlorométrique 47-50 titrant environ 1,7N en hypochlorite et 2,3N en soude totale on prépare par addition d'eau et de soude en pastilles une solution d'

hypochlorite de sodium titrant 1,4N en hypochlorite et 2,3 à 2,6 N en soude totale. A 4,1 litre de cette solution on ajoute en une seule fois 192g (1,17 mole) de méthoxy-2 méthyl-4 acétophénone. On agite fortement à température ordinaire. La température s'élève lentement (en plusieurs heures) jusqu'à 30° et on observe une odeur de chloroforme. On empêche par un bain d'eau la température de dépasser 30°. Après une heure ou deux la température redescend: la réaction est terminée. On détruit l'excès d'hypochlorite en ajoutant du bisulfite de sodium solide, puis on précipite l'acide par addition d'acide chlorhydrique concentré. L'acide obtenu blanc est lavé à l'eau et séché. Rendement 184g (97%). On peut le recrystalliser dans un mélange alcool-eau.

F = 103-4°. Litt. (85) F = 103-4°.

Une expérience faite dans les mêmes conditions avec 48g de cétone et 900 cm³ d'une solution d'hypochlorite titrant 1,7N en hypochlorite et 3,14N en soude totale a donné après acidification 53g d'un acide fondant à 175-6° dont l'analyse correspond à l'acide dichloro-3,5 méthoxy-2 méthyl-4 benzoïque.

Analyse: C₉H₈O₃Cl₂, Calc. %: C 45,93 H 3,42 Cl 30,13
Tr. : 45,84 3,41 29,81

Méthoxy-2 méthyl-4 benzoate de méthyle VII

On chauffe une nuit à reflux 93g (0,565 mole) d'acide méthoxy-2 méthyl-4 benzoïque, 900 cm³ de méthanol absolu et 6g d'acide sulfurique concentré; on concentre, jette sur glace, extrait à l'éther, lave la solution étherée au carbonate de sodium puis à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore l'éther. On distille 75g d'ester. Rendement 74%.

E_b₂₂ = 142°. n_D^{18,5} = 1,5230. L'huile cristallise; F = 29°.

Litt. (115) E_b₁₄ = 137-9°.

Bromo-5 méthoxy-2 méthyl-4 benzoate de méthyle VIII

On dissout 4,5g (0,025 mole) de méthoxy-2 méthyl-4 benzoate de méthyle (VII) dans 100 cm³ d'acide acétique. On ajoute goutte à goutte sans chauffer 4,5g (0,028 mole) de brome; on observe un dégagement d'acide bromhydrique. Après 3 heures d'agitation on laisse reposer une nuit, ajoute de l'eau et extrait à l'éther 5,4g de cristaux ne contenant pas de brome

minéralisable par la potasse méthanolique. Rendement 72%.

F= 46°. Litt. (90) F= 45°.

L'acide obtenu par saponification fond à 134-5°. Litt. (91) F= 134-5°.

Bromuration du méthoxy-2 méthyl-4 benzoate de méthyle (VII) par le N-bromosuccinimide

On chauffe trois heures à reflux dans 75 cm³ de tétrachlorure sec un mélange de 30g de l'ester (VII) (0,167 mole), 25g de N-bromosuccinimide en poudre et 3,6g de peroxyde de benzoyle fraîchement recristallisé dans un mélange chloroforme-méthanol. A la fin de l'opération le précipité de succinimide qui flotte en surface remplace le précipité lourd de N-bromosuccinimide et le reflux, rouge au début, est incolore. On essore à froid le succinimide et le rince avec du tétrachlorure sec. On lave avec soin au bicarbonate de sodium les solutions de tétrachlorure réunies pour éliminer l'acide benzoïque formé. On sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant: on obtient une huile qui ne cristallise pas.

On distille sous 0,03 mm de 92 à 102° 7g d'ester de départ puis de 122 à 142°, sans que l'on puisse observer de palier, 26g d'huile qui cristallise en partie. Par cristallisations fractionnées dans le méthanol et dans l'éther de pétrole on arrive à séparer deux solides cristallisés: dans le méthanol 4g de cubes blancs de bromo-5 méthoxy-2 méthyl-4 benzoate de méthyle (VIII) identique à un échantillon du produit préparé ci-dessus et ne contenant pas de brome minéralisable par saponification à la potasse; dans l'éther de pétrole (Eb= 60-80°) cristallisent 8g d'aiguilles blanches fondant à 51° et titrant 97% de la quantité théorique de brome minéralisable par saponification à reflux 1 heure dans la potasse méthanolique N/10. L'analyse correspond au bromure de carbométhoxy-4 méthoxy-3 benzyle (IX). F= 51°. Rendement 19%.

Analyse: C₁₀H₁₁O₃Br, Calc. %: C 46,35 H 4,28 Br 30,86
Tr. : 46,18 4,34 31,43

On décrit plus loin une meilleure méthode de préparation de ce bromure (estérification de l'acide correspondant).

Carbométhoxy-4 méthoxy-3 benzaldéhyde X

On chauffe à reflux 1 heure 4g de bromure précédent (IX) avec 3,2g

d'hexaméthylène tétramine dans 30 cm³ de chloroforme. Le précipité essoré est chauffé deux heures à reflux avec 50 cm³ d'acide acétique et 50 cm³ d'eau. On jette dans l'eau, extrait à l'éther, rince au bicarbonate et à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore l'éther: on obtient 1,5g d'huile qui se prend en masse. Rendement 50%. On ne peut pas recristalliser l'aldéhyde mais sa 2,4-dinitrophénylhydrazone, recristallisée dans le benzène, fond à 228-30°.

Analyse: C₁₆H₁₄O₇N₄, Calc. %: C 51,34 H 3,77 N 14,97
Tr. : 51,11 3,97 14,91

Bromure de carbométhoxy-4 méthoxy-3 benzyle obtenu par estérification du bromure de carboxy-4 méthoxy-3 benzyle (XII) IX

On agite 12g (0,049 mole) de bromo-acide (XII), décrit plus bas, pendant 3 heures à 0° avec 110 cm³ de méthanol saturé de gaz chlorhydrique sec. Après une nuit de repos au réfrigérateur on ajoute de la glace et lave à l'éther. La solution hydroalcoolique est neutralisée par addition de bicarbonate de sodium solide et extraite à l'éther. On obtient 10g de cristaux identiques au bromure de carbométhoxy-4 méthoxy-3 benzyle (IX) préparé plus haut (F=51°). Rendement 78%.

Cyanure de carbométhoxy-4 méthoxy-3 benzyle

On dissout 4g (1,54 10⁻² mole) de bromure (IX) précédent dans 100 cm³ d'alcool et on ajoute goutte à goutte en agitant 1,1g (1,69.10⁻² mole) de cyanure de potassium en solution dans 50 cm³ d'eau sans chauffer le milieu réactionnel. Après 4 heures à température ordinaire et 14 heures au réfrigérateur on ajoute une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, extrait à l'éther, rince, sèche sur sulfate de sodium, évapore l'éther et distille 1,77g d'huile qui cristallise. Rendement 56%.

E_b0,3 = 149,50°. F= 59-60° (alcool).

Analyse: C₁₁H₁₁O₃N, Calc. %: C 64,38 H 5,40 N 6,83
Tr. : 64,37 5,39 6,88

Bromure de carboxy-4 méthoxy-3 benzyle XII

On chauffe à reflux en agitant 20g (0,12 mole) d'acide méthoxy-2 méthyl-4 benzoïque (VI) dans 300 cm³ de tétrachlorure de carbone sec. On allume

une lampe à filament de tungstène devant le ballon, ajoute une pincée de chlorure d'aluminium anhydre puis quelques cm^3 d'une solution de 2,14g de brome dans 120 cm^3 de tétrachlorure de carbone, contenue dans une ampoule à brome. On observe la décoloration et on règle un lent goutte à goutte. L'addition dure 17 à 20 heures pendant lesquelles on observe un dégagement d'acide bromhydrique. Après une nuit de repos à température ordinaire et quelques heures à 0° on essore 15 à 16g d'un solide blanc fondant à $119-25^\circ$ et titrant 90 à 100% de brome minéralisable par la potasse méthanolique. Le rendement est de 51%. On recristallise dans le benzène. $F = 124-5^\circ$.

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3\text{Br}$, Calc. %: C 44,08 H 3,68 Br 32,62
Tr. : 44,13 3,91 32,61

Acétate de carboxy-4 méthoxy-3 benzyle

On porte à reflux 2 heures 500mg de bromure (XII) et 500mg d'acétate de sodium anhydre dans 5 cm^3 d'acide acétique glacial. On ajoute de l'eau et essore 380mg d'acétate blanc. On recristallise dans un mélange benzène-éther de pétrole ($E_b = 60-80^\circ$). $F = 100^\circ$.

Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5$, Calc. %: C 58,92 H 5,40
Tr. : 58,46 5,00

Cyanure de carboxy-4 méthoxy-3 benzyle XIV

On neutralise exactement à la phénolphtaléine 5g (0,02 mole) de bromure (XII) par une solution aqueuse de soude 2N. On ajoute peu à peu 2g (0,03 mole) de cyanure de potassium et on agite deux heures à température ordinaire. On acidifie et extrait très soigneusement au chloroforme 3,7g d'une huile qui cristallise partiellement et ne se laisse pas recristalliser correctement. On chromatographie dans le chloroforme sur une colonne contenant 40 fois le poids de l'huile en silice. Après une petite fraction de tête huileuse on recueille 70% du poids initial sous forme de cristaux qui fondent vers $105-10^\circ$ suivant les fractions. Le rendement de la préparation du nitrile à partir du bromure est donc de 64%. On recristallise dans un mélange benzène-éther de pétrole ($E_b = 60-80^\circ$).

$F = 113-5^\circ$.

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_5\text{N}$, Calc. %: C 62,82 H 4,75 N 7,33
Tr. : 62,64 4,90 7,29

Acide carboxy-4 méthoxy-3 phénylacétique XV

On saponifie 1g du nitrile (XIV) par chauffage à reflux 2 heures avec 10 cm³ de soude aqueuse à 10% et 2 cm³ d'éthanol. Le dégagement d'ammoniac est alors terminé. On acidifie et essore 0,87g de cristaux blancs insolubles dans le benzène, plus solubles dans l'éther. Rendement 77%. On recristallise dans un mélange éther-éther de pétrole (Eb=35-50°). F= 137,5-9°.

Analyse: C₁₀H₁₀O₅, Calc. %: C 57,14 H 4,80
Tr. : 57,05 5,07

Acide carboxy-4 hydroxy-3 phénylacétique I

On chauffe à reflux 1 heure 1g d'acide (XV) précédent avec 2 cm³ d'acide acétique et 2 cm³ d'acide bromhydrique à 48%. Les cristaux qui se forment sont essorés après refroidissement. On obtient 0,75g. Rendement 80%. On recristallise dans l'eau. F= 208-10°.

Analyse: C₉H₈O₅, Calc. %: C 55,10 H 4,11
Tr. : 55,11 4,28

On obtient le même composé en traitant directement le cyanure de carboxy-4 méthoxy-3 benzyle (XIV) dans les mêmes conditions; un reflux de 2 heures est alors nécessaire.

Amino-4 nitro-3 toluène

On nitre 200g (1,21g) d'acétyl p. toluidine par 700 cm³ d'acide nitrique (d=1,4) et 300 cm³ d'acide sulfurique concentré (d=1,84) en refroidissant le ballon dans la glace (94) et on essore le produit obtenu (F=90° environ) qu'on désacétyle par un reflux de 22 heures dans la potasse hydroalcoolique (pour 200g d'acétylamino-4 nitro-3 toluène on emploie 85g de potasse, 100 cm³ d'eau et 0,5 litre d'éthanol à 95°). On évapore une partie de l'alcool et essore l'amino-4 nitro-3 toluène, obtenu avec 85% de rendement. F= 115-7°. Litt. (116) F= 116°.

Cyano-4 nitro-3 toluène XVI

On diazote l'amino-4 nitro-3 toluène et le traite par le cyanure cuivreux, suivant la littérature (95). On recristallise le nitrile obtenu

(XVI) dans l'éther de pétrole (Eb=100-120°). F= 95-7°. Litt. (117) F=96°.

Chloruration du cyano-4 nitro-3 toluène (XVI)

On fait barbotter du chlore dans 10g de nitrile (XVI) chauffé au bain d'huile à 120-130° dans un ballon où plonge un tube générateur de rayons ultra-violet (lampe à vapeur de mercure de la Quartz Lampen Gesellschaft M.B.H., Hanau. Modèle S 81). Après 8 heures et demi on refroidit et triture avec de l'alcool froid: il se sépare 5g de cristaux de nitrile de départ un peu impur (F=80°). L'huile résiduelle est traitée par l'acétate de potassium fondu anhydre dans l'acide acétique glacial à reflux deux heures. On refroidit, jette sur eau et extrait à l'éther une huile qu'on chromatographie dans le benzène sur 30 fois son poids d'alumine. On obtient successivement par rapport au poids de l'huile mise sur la colonne: 10% d'huile, 43% de nitrile de départ (XVI) cristallisé (F=90°), 5% de fractions huileuses et 20% de cristaux fondant à 63-70°. On recristallise ces cristaux dans l'alcool et l'analyse montre qu'on a bien l'acétate de cyano-4 nitro-3 benzyle (XVII, $R = \text{COCH}_3$) ce qui indique que la chloruration s'était faite avec un rendement approximatif d'au moins 10%. Acétate F= 64-4,5°.

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4\text{N}_2$, Calc. %: C 54,55 H 3,66 N 12,72
Tr. 54,40 3,66 12,77

Bromuration du cyano-4 nitro-3 toluène (XVI)

1°-Par le N-bromosuccinimide

On porte à reflux 45 cm³ de tétrachlorure de carbone sec 7g (0,043 mole) de nitrile (XVI), 0,5g de peroxyde de benzoyle fraîchement recristallisé (ajouté en plusieurs fois au cours de l'opération) et 8g de N-bromosuccinimide. Après des reflux de 4 heures, 12 heures et 32 heures on récupère 90% du produit de départ cristallisé. Après un reflux de 67 heures on obtient, après séparation du succinimide formé, 10g d'une huile dont on extrait par l'éther de pétrole 1,2g (17%) de produit de départ cristallisé. La saponification d'un échantillon de l'huile restant par la potasse méthanolique à reflux indique 50 à 60% de brome minéralisé par rapport à la quantité théorique, ce qui indiquerait que la bromuration s'est faite avec 40 à 50% de rendement.

Par action de l'acétate anhydre dans l'acide acétique glacial à reflux 2 heures, on obtient après extraction et recristallisation un solide identique à l'acétate obtenu précédemment (XVII, $R = \text{COCH}_3$), $F = 64-5^\circ$, avec un rendement de 32% par rapport au cyano-4 nitro-3 toluène (XVI).

2°-Par le brome

A 25g (0,154 mole) de nitrile (XVI) chauffés au bain d'huile à 150° pour initier la réaction puis à $120-125^\circ$, on ajoute 3,3g de brome, sous l'éclairage de la lampe à rayons ultra-violets décrite plus haut. On observe une décoloration et un dégagement d'acide bromhydrique qui cessent si on éteint la lampe. L'addition dure 7 heures. Du milieu réactionnel très visqueux on extrait à l'éther 32,5g d'huile. Il reste 3g de résines insolubles. L'huile obtenue titre suivant les expériences 68 à 80% de brome minéralisable par saponification à la potasse méthanolique, ce qui indiquerait que la bromuration s'est faite avec 60 à 70% de rendement. L'huile n'a pu être cristallisée, ni distillée sans décomposition.

L'acétate est préparé par reflux 2 heures avec de l'acétate de potassium anhydre dans l'acide acétique glacial. On jette sur eau, extrait et recristallise. On obtient l'acétate avec 25 à 30% de rendement par rapport au cyano-4 nitro-3 toluène (XVI).

Benzoate de cyano-4 nitro-3 benzyle (XVII, $R = \text{COC}_6\text{H}_5$)

$F = 138-9,5^\circ$ (benzène).

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2$, Calc. %: C 63,83 H 3,57 N 9,93

Tr. : 64,08 3,91 10,08

p.Nitrobenzoate de cyano-4 nitro-3 benzyle (XVII, $R = \text{COC}_6\text{H}_5\text{-NO}_2\text{-p}$)

$F = 168,5-70^\circ$ (chloroforme-benzène).

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_6\text{N}_3$, Calc. %: C 55,05 H 2,77 N 12,84

Tr. : 55,80 3,23 12,92

La saponification de l'un quelconque des 3 dérivés précédents une nuit à 0° par la quantité théorique de potasse aqueuse à 50% additionnée de 50 à 100 fois son volume d'éthanol absolu donne l'alcool cyano-4 nitro-3 benzylique attendu avec 80% de rendement. On recristallise dans un mélange benzène-éther de pétrole ($E_b = 60-80^\circ$). $F = 78,5-80,5^\circ$.

Analyse: $C_8H_6O_3N_2$, Calc. %: C 53,93 H 3,40 N 15,73
Tr. : 53,90 3,40 16,04

Hydroxy-3 nitro-4 toluène XXVI

On dissout 140g (1,3 mole) de m.crésol dans 140g d'acide acétique glacial et on ajoute lentement cette solution à un mélange de 200g d'acide nitrique ($d=1,5$) et 400g d'acide acétique, agité et bien refroidi. La température doit rester comprise entre -8 et -5° . On agite encore 1 heure et demi puis jette sur glace, laisse reposer 1 nuit et entraîne à la vapeur. On recueille dans le distillat 42g d'hydroxy-3 nitro-4 toluène (XXVI). Rendement 21%. On peut essorer après refroidissement du résidu d'entraînement 58g de nitro-2 hydroxy-5 toluène (28%).

(XXVI) F= 56° . Litt. (102) F= 56° .

Méthoxy-3 nitro-4 toluène XIX

On prépare 50g (0,284 mole) de méthyl-3 nitro-6 phénate de sodium en ajoutant une lessive de soude hydroalcoolique à une solution alcoolique de l'hydroxy-3 nitro-4 toluène précédent; on sèche 4 heures sous vide à 100° le dérivé sodé. On lui ajoute ensuite un mélange de 50g de sulfate de méthyle et 250 cm³ de toluène, en agitant fortement la bouillie formée et en chauffant à $110-120^\circ$. On laisse refroidir, dilue, alcalinise et chauffe à reflux 1 heure pour détruire l'excès de sulfate de méthyle. On refroidit, extrait à l'éther et distille 38g de méthoxy-3 nitro-4 toluène. Rendement 80%. $E_{17} = 166^\circ$. F= 50° .

Litt. (101) F= 62° . $E_{b17} = 166^\circ$.

Amino-4 méthoxy-3 benzaldéhyde XXVII

On chauffe 1/4 d'heure au bain-marie 25,7g de sulfure de sodium hydraté, 10,7g de fleur de soufre, 23g de potasse en pastilles et 51 cm³ d'eau distillée. La solution limpide obtenue est ajoutée à 35g de méthoxy-3 nitro-4 toluène (XIX) dissous dans 260 cm³ d'éthanol à 95° . Après 4 heures de reflux on entraîne à la vapeur une huile que l'on agite plusieurs heures à 0° pour la faire cristalliser. Après essorage on recristallise dans le benzène 13,6g de cristaux fondant à 100° ; le résidu de l'évaporation du benzène, qui a la forme d'une gomme, est dissous dans une solution saturée de bisulfite de sodium diluée 2 fois; on précipite par addi-

tion de soude 5N 7,8g de cristaux fondant à partir de 90° de façon peu nette. Le rendement global est de 63%. Litt. (103) F= 102°.

Acétylamino-4 méthoxy-3 benzaldéhyde XXVIII

On chauffe 1 heure et demi à reflux 12g de l'aldéhyde précédent (XXVII) (F=100°) avec 60 cm³ d'acide acétique glacial, 10 cm³ d'anhydride acétique pur et 6g d'acétate de sodium fondu anhydre. On jette sur glace pilée et, après saturation au carbonate de sodium, on essore 15,3g de précipité fondant à 142-5°. Rendement quantitatif. Le rendement est un peu moins bon si l'aminobaldéhyde (XXVII) est moins pur. Litt. (103) F= 147°.

Acide acétylamino-4 méthoxy-3 cinnamique XXIX

On chauffe au bain-marie 18,5g (0,96 mole) d'acétylamino-4 méthoxy-3 benzaldéhyde (XXVIII) dissout dans 23,5 cm³ de pyridine distillée avec 1 cm³ de pipéridine pure et 10g d'acide malonique sec. Le dégagement de gaz carbonique commence après quelques minutes. On chauffe 5 heures en tout, refroidit et verse sur 300 cm³ d'eau glacée additionnée de 30 cm³ d'acide acétique glacial. On essore et sèche le précipité blanc qu'on recristallise dans l'alcool. Rendement 75%.

F= 213° (décomposition).

Analyse: C₁₂H₁₃O₄N, Calc. %: C 61,27 H 5,57 N 5,96
Tr. : 61,14 5,53 6,28

Acide acétylamino-4 méthoxy-3 hydrocinnamique XXX

On prépare un amalgame de sodium composé de 72g de mercure et 1,32g de sodium en introduisant par petites portions le sodium tenu au bout d'une tige de Pyrex effilée au sein du mercure placé dans un erlenmeyer sous la hotte. La température s'élève et atteint 80° environ à la fin de la réaction. On ajoute alors à l'alliage une suspension de 5g (0,0212 mole) de l'acide précédent (XXIX) dans 30 cm³ d'eau distillée. On bouche le vase et secoue mécaniquement pendant 1 heure. On filtre et acidifie: il précipite 4,4g de cristaux blancs. Rendement 87%.

F= 112° (eau).

Analyse: C₁₂H₁₅O₄N, Calc. %: C 60,75 H 6,37 N 5,90
Tr. : 60,36 6,27 5,75

Acide amino-4 méthoxy-3 phénylpropionique XXXI

On chauffe 1 heure au bain-marie 6g (0,0253 mole) de l'acide précédent (XXX) avec 10 cm³ d'alcali de Claisen (à 8,8g de potasse et 6,3 cm³ d'eau on ajoute assez de méthanol pour obtenir 25 cm³ de solution). On ajoute 5,5 cm³ d'eau et chauffe encore 1/2 heure au bain-marie. On neutralise par l'acide chlorhydrique et essore 4,8g de cristaux. Rendement 97%. On recristallise dans un mélange benzène-éther de pétrole (Eb=60-80°).

F= 98-9°.

Analyse: C₁₀H₁₃O₃N, Calc. %: C 61,52 H 6,71 N 7,18
Tr. : 61,42 7,02 -

Acide cyano-4 méthoxy-3 phénylpropionique XXXII

On neutralise exactement 5g (0,0256 mole) de l'acide précédent (XXXI) par 2,7g de carbonate de sodium dissous dans 20 cm³ d'eau. On refroidit par un bain de glace et ajoute 2g de nitrite de sodium en solution dans 10 cm³ d'eau. On verse cette solution goutte à goutte dans un mélange de 10,5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et 10,5 cm³ d'eau refroidi au bain de glace et agité, de façon que la température reste entre 6 et 8°. On verse la solution du diazoïque ainsi formé dans une solution de cyanure cuivreux à 50-60°, préparée au préalable à partir de 6g de sulfate de cuivre, 7,5g de cyanure de potassium et 30 cm³ d'eau. On agite ensuite 1 heure à 60-70°. On filtre et acidifie le filtrat. On extrait le précipité formé et la solution, avec beaucoup de soin, au chloroforme tiède. On recristallise dans un mélange chloroforme-benzène-éther de pétrole (Eb= 60-80°). On obtient 55 à 60% de rendement (2,9 à 3,15g) en cristaux brun-clair fondant vers 155°. On recristallise dans un mélange benzène-éther de pétrole (Eb=60-80°).

F= 159-60°.

Analyse: C₁₁H₁₁O₃N, Calc. %: C 64,38 H 5,40 N 6,83
Tr. : 64,19 5,37 6,71

Acide carboxy-4 hydroxy-3 phénylpropionique XXV

On chauffe à reflux 1 nuit 0,5g (0,00244 mole) du cyanoacide précédent (XXXII) avec 1 cm³ d'acide acétique glacial et 1 cm³ d'acide bromhydrique à 48%. On essore à froid 0,27g de précipité qu'on recristallise dans

l'alcool. Rendement 50 à 55%.

F=230° (décomposition).

Analyse: $C_{10}H_{10}O_5$, Calc. %: C 57,14 H 4,80
Tr. : 57,19 4,83

Bromure de méthoxy-3 nitro-4 benzyle XX

On chauffe à reflux 5 heures 30 cm³ de tétrachlorure de carbone, 5g (0,03 mole) de méthoxy-3 nitro-4 toluène, 5,4 g de N-bromosuccinimide et 0,3g de peroxyde de benzoyle fraîchement recristallisé ajouté en plusieurs fois. On essore à chaud le succinimide formé, filtre l'acide benzoïque qui se sépare aussitôt après. Après refroidissement il précipite 3,3g de cristaux fondant à 95°. Rendement 44%. Après un reflux d'une nuit on a 47% de rendement; l'addition d'une quantité supplémentaire de peroxyde après 4 heures, suivie d'un reflux de quelques heures porte le rendement à 58%.

F= 97-8° (benzène-éther de pétrole (Eb=60-80°)).

Analyse: $C_8H_8O_3NBr$, Calc. %: C 39,05 H 3,35 N 5,69 Br 32,48
Tr. : 39,20 3,25 5,54 -

Acétate de méthoxy-3 nitro-4 benzyle XXI

On chauffe à reflux 1 nuit 230mg (0,93 10⁻³ mole) de bromure précédent (XX), 230 mg d'acétate de potassium fondu anhydre et 5 cm³ d'acide acétique glacial. Après addition d'eau on essore 175mg d'un solide fondant à 61°. Rendement 80%. On recristallise dans un mélange benzène-éther de pétrole (Eb=60-80°).

F= 61-3°.

Analyse: $C_{10}H_{11}O_5N$, Calc. %: C 53,33 H 4,92 N 6,22
Tr. : 53,55 4,87 6,16

Aldéhyde méthoxy-3 nitro-4 benzoïque XXII

On chauffe 4 heures à reflux 4g (0,0162 mole) de bromure de méthoxy-3 nitro-4 benzyle (XX) avec 3,5g d'hexaméthylène tétramine dans 30 cm³ de chloroforme. On refroidit et essore 5,5 à 6g de précipité. On chauffe celui-ci à reflux dans 45 cm³ d'acide acétique et 45 cm³ d'eau pendant 2 heures. On refroidit et jette sur glace; on extrait à l'éther, lave au bi-

carbonate et à l'eau, rince, sèche et évapore l'éther. On obtient 1,1 à 1,6g de cristaux fondant à 90°. Rendement 36 à 45%. On recristallise dans l'alcool; les cristaux sont jaunes.

F = 97-9°.

Analyse: $C_8H_7O_4N$, Calc. %: C 53,04 H 3,90 N 7,73

Tr. : 53,29 4,04 7,82

La 2,4-dinitro phénylhydrazone recristallisée dans l'acétate d'éthyle fond à 279-80°.

Analyse: $C_{14}H_{11}O_7N_5$, Calc. %: C 46,54 H 3,07 N 19,39

Tr. : 46,80 2,96 19,25

Acide méthoxy-3 nitro-4 benzoïque XXXIII

On porte à reflux un mélange de 20g (0,12 mole) de méthoxy-3 nitro-4 toluène (XIX), 500 cm³ d'eau et 45g de permanganate de potassium. Une fois obtenue la décoloration on ajoute 5g de permanganate toutes les demi-heures pendant 6 heures; le permanganate est toujours assez rapidement décoloré. On filtre à chaud le bioxyde de manganèse, concentre à 250 cm³ et acidifie par l'acide chlorhydrique concentré. On essore à froid 20 à 22g de précipité blanc. Rendement 85 à 95%.

F = 230,5°. Litt. (118) F = 229-30°.

Chlorure de méthoxy-3 nitro-4 benzoyle XXXIV

On porte à reflux 4 heures 25g de l'acide précédent (XXXIII) et 50 cm³ de chlorure distillé (4 fois la quantité moléculaire). On évapore sous vide l'excès de chlorure de thionyle et distille le résidu, qui cristallise au refroidissement. Rendement 22g (81%).

E_{b1} = 150-60°. F = 50-5°.

Si on emploie moins de chlorure de thionyle il se forme une quantité d'anhydride solide indistillable, non fondu à 300°, qui, par action de la soude puis acidification, redonne l'acide de départ.

Méthoxy-3 nitro-4 acétophénone XXXV

On agite 5,85g de tournure de magnésium, 37 cm³ d'éthanol absolu anhydre et 1 cm³ de tétrachlorure de carbone sec. Quand la réaction démarre on ajoute rapidement 37 cm³ de chlorobenzène sec. On ajoute ensuite un mé-

lange de 26,4 cm³ de malonate d'éthyle, 18 cm³ de chlorobenzène et 80 cm³ d'éthanol absolu en 4 heures tout en refroidissant pour que la température ne dépasse pas 65°. Quand la température ne monte plus si on enlève le bain refroidissant, on chauffe lentement à 85° et on maintient cette température pendant 2 heures environ. On refroidit à 25° et ajoute lentement 32g (0,148 mole) de chlorure de méthoxy-3 nitro-4 benzoyle dissous dans 93 cm³ de chlorobenzène en agitant et refroidissant de façon que la température ne dépasse pas 35°. Le milieu devient gélatineux. On agite encore 1/2 heure à 35° puis on refroidit au bain de glace et ajoute, lentement au début puis plus vite, un mélange de 65 cm³ d'eau et 9,3 cm³ d'acide sulfurique concentré. On décante la couche chlorobenzénique en saturant la couche aqueuse de sulfate de sodium. On évapore le chlorobenzène sous vide. Le résidu est chauffé 6 heures à reflux avec 52 cm³ d'acide acétique glacial, 6,5 cm³ d'acide sulfurique concentré et 35 cm³ d'eau. On refroidit et verse sur glace; on essore le précipité et, après fusion au sein d'une solution de bicarbonate de sodium, on obtient 18,5g de précipité (F= 68-8,5°). On extrait l'eau-mère au benzène et après lavage au bicarbonate et à l'eau, évaporation du benzène et recristallisation on obtient encore 1g de produit (F= 66-7) ce qui porte le rendement à 67%. On recristallise dans l'éther de pétrole (Eb=60-80°).

F= 72-3°.

Analyse: C₉H₉O₄N, Calc. %: C 55,83 H 4,65 N 7,18

Tr. : 55,27 4,45 7,21

On récupère à partir des solutions de bicarbonate 15% de l'acide méthoxy-3 nitro-4 benzoïque de départ.

Méthoxy-3 nitro-4 ω-bromoacétophénone XXXVI

On dissout 2g (0,01 mole) de la cétone précédente (XXXV) dans 5 cm³ d'acide acétique glacial et on ajoute lentement 1,64g de brome en solution dans 5 cm³ d'acide acétique glacial, après avoir initié la réaction en tiédissant. Puis on ajoute de l'eau et essore le précipité formé, 2,5g. Rendement 90%. F= 85-8°. On recristallise dans l'éthanol.

F= 90-1,5°. Titre théorique en brome minéralisable par la potasse.

Analyse: C₉H₈O₄NBr, Calc. %: C 39,43 H 2,94 N 5,11 Br 29,16

Tr. : 38,99 3,06 5,05 30,45

Synthèse malonique à partir de (XXXVI)

On agite un mélange de 25 cm³ de diméthylformamide distillé, 250 mg (0,01 mole) d'hydruure de sodium et 3,1 cm³ (0,02 mole) de malonate d'éthyle jusqu'à la fin du dégagement d'hydrogène. Après 1/2 heure d'agitation supplémentaire on ajoute 2,74g (0,01 mole) de méthoxy-3 nitro-4 ω-bromo acétophénone en solution dans 30 cm³ de diméthylformamide. On agite 23 heures à température ordinaire. On évapore sous vide sans chauffer, reprend par l'éther et rince à l'eau: on obtient 4g d'huile cristallisant en partie. En triturant avec un peu d'éther on obtient 1,3g d'un solide fondant à 78-80° après recristallisation dans l'éthanol. C'est le méthoxy-3 nitro-4 benzoyl malonate d'éthyle (XXXVII). Rendement 28%.

Analyse: C₁₆H₁₉O₈N, Calc. %: C 54,39 H 5,42 N 3,96

Tr. : 54,62 5,56 4,31

Tous les essais de saponification, d'hydrolyse et de décarboxylation n'ont abouti qu'à abimer le produit en gommages non cristallisables.

Acide méthoxy-3 nitro-4 benzoylpropionique XXXIX

On prépare 1,64g de poudre de sodium sous xylène, on décante et remplace le xylène par 105 cm³ de benzène. On ajoute à température ordinaire 15,5g (0,0825 mole) d'acétylsuccinate préparé suivant (109) en 2 heures, puis on fait bouillir à reflux 2 heures, jusqu'à ce que tout le sodium soit dissous. On décante pour séparer le faible résidu. A cette solution on ajoute lentement et en agitant une solution de 15g (0,07 mole) de chlorure de méthoxy-3 nitro-4 benzoyle (XXXIV) dans 45 cm³ de benzène. On chauffe ensuite 1 heure au bain-marie puis on laisse reposer 24 heures. On filtre le mélange de chlorure de sodium et d'anhydride méthoxy-3 nitro-4 benzoïque formés, on évapore sous vide et reprend par 100 cm³ d'éther. Une seconde portion d'anhydride insoluble est filtrée. La solution éthérée est lavée 2 fois au carbonate de sodium aqueux à 10%, rincée, séchée et évaporée. Il reste 27g d'huile visqueuse qu'on chauffe au bain-marie avec 110 cm³ d'acide sulfurique à 70% en volume. On agite à la main de temps en temps. Le gaz carbonique se dégage en formant une mousse abondante. Quand le dégagement est fini (20 à 40 minutes) on refroidit rapidement et filtre sur creuset fritté. On lave le précipité avec un peu d'acide sulfurique à 70%. On verse la solution limpide assez foncée sur 300

g de glace pilée. le précipité formé est dissous dans le bicarbonate aqueux et reprécipité par addition d'acide chlorhydrique concentré. On obtient 5,8g d'un solide fondant à 133-5°. Rendement 33%. On recristallise l'acide méthoxy-3 nitro-4 benzoylpropionique (XXXIX) dans l'eau.

F= 137-8,5°.

Analyse: $C_{11}H_{11}O_6N$, Calc. %: C 52,17 H 4,38 N 5,53
Tr. : 52,06 4,42 5,79

Au cours d'un essai fait sur 1g de chlorure de méthoxy-3 nitro-4 benzoyle avec de l'acétylsuccinate de méthyle on a pu isoler le méthoxy-3 nitro-4 benzoyl acétylsuccinate de méthyle avec 34% de rendement. Recristallisé dans un mélange éther-éther de pétrole (Eb=35-50°) il fond à 99-100,5°. (XXXVIII, R= CH_3).

Analyse: $C_{16}H_{17}O_9N$, Calc. %: C 52,32 H 4,67 N 3,81
Tr. : 52,55 4,92 4,09

Acide amino-4 méthoxy-3 benzoylpropionique XL

On dissout 32,4g (0,128 mole) de l'acide précédent dans 145 cm³ d'ammoniaque 2N. On verse cette solution à température ordinaire dans une solution de 208g de sulfate ferreux hydraté et 340 cm³ d'eau. On ajoute ensuite de l'ammoniaque à 10% jusqu'à p_H alcalin. On porte à ébullition quelques minutes. On essore l'oxyde ferrique formé, que l'on rince avec soin. La solution obtenue est concentrée sous vide partiel jusqu'à un volume de 800 cm³ environ. On traite par l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à p_H 6, et on essore 23g d'acide (XL) fondant à 146-8°. Rendement 80%. Le produit est soluble en milieu fortement acide. On recristallise dans l'eau. F= 152-3°.

Analyse: $C_{11}H_{13}O_4N$, Calc. %: C 59,18 H 5,87 N 6,28
Tr. : 59,42 5,92 6,05

Acide cyano-4 méthoxy-3 benzoylpropionique XLI

On dissout 22,5g (0,1 mole) de l'aminoacide précédent (XL) dans une solution de 10,3g de carbonate de sodium et 60 cm³ d'eau. On ajoute en refroidissant au bain de glace et en agitant une solution de 7,9g de nitrite de sodium dans 70 cm³ d'eau. Puis on ajoute très lentement un mélange refroidi de 52 cm³ d'eau et 52 cm³ d'acide chlorhydrique concen-

tré; la température doit rester inférieure à 4°. Le mélange devient rouge. On ajoute cette solution de diazoïque à une solution de cyanure cuivreux préparée à partir de 23,4g de sulfate de cuivre, 29,3g de cyanure de potassium et 175 cm³ d'eau, chauffée à 70°. On chauffe encore 1 heure à cette température puis on refroidit et acidifie. On extrait très soigneusement au chloroforme et filtre sur colonne de silice. On obtient ainsi 14,4g de nitrile (XLI) cristallisé jaune fondant à 145° environ. Rendement 60%. On recristallise dans le chloroforme.

F = 153-4°.

Analyse: $C_{12}H_{11}O_4N$, Calc. %: C 61,80 H 4,75 N 6,01

Tr. : 61,59 4,61 5,99

Acide carboxy-4 méthoxy-3 benzoylpropionique XLII

On chauffe à reflux sous barbotage d'azote un mélange de 14g d'acide nitrile précédent (XLI), 104 cm³ de soude aqueuse à 10% et 28 cm³ d'éthanol à 95°. Après 2 heures 1/2 le dégagement d'ammoniac est terminé. On refroidit et acidifie par l'acide chlorhydrique concentré. On extrait au chloroforme et obtient 10,6g de cristaux fondant à 152-6°. Rendement 70%. On recristallise dans un mélange chloroforme-éther de pétrole (Eb = 60-80°). F = 158-9,5°.

Analyse: $C_{12}H_{12}O_6$, Calc. %: C 57,14 H 4,80

Tr. : 57,24 4,92

Acide carboxy-4 méthoxy-3 phénylbutyrique XLIII

On chauffe doucement à reflux un mélange de 10,6g d'acide carboxy-4 méthoxy-3 benzoylpropionique (XLII), 60 cm³ de diéthylène glycol, 8g de potasse en pastilles et 10 cm³ d'hydrate d'hydrazine à 95%. Après deux heures de chauffage on ôte le réfrigérant et on laisse évaporer une partie de l'eau, jusqu'à ce que la température du milieu atteigne 145-150°. On remet alors le réfrigérant; on laisse bouillir en tout 5 heures. On refroidit, acidifie par l'acide chlorhydrique concentré, extrait au chloroforme, purifie par extraction au bicarbonate de sodium, acidification et extraction au chloroforme. La solution séchée est évaporée et on obtient 6,7g d'une huile en partie cristallisée. On chromatographie dans le chloroforme sur une colonne de silice. Après des fractions de tête cristalli-

sées puis huileuses on recueille 2,38g de cristaux fondant à 108-110°. Rendement 25%. F= 110-2° (benzène-éther de pétrole (60-80°)).

Analyse: $C_{12}H_{14}O_5$, Calc. %: C 60,50 H 5,92
Tr. : 60,37 5,88

Acide carboxy-4 hydroxy-3 phénylbutyrique XLIV

On chauffe 1 heure au bain-marie 2,5g d'acide carboxy-4 méthoxy-3 phényl butyrique (XLI) avec 5 cm³ d'acide acétique glacial et 5 cm³ d'acide bromhydrique à 48%. On essore 1,1g de précipité blanc. F= 205° (eau).

Analyse: $C_{11}H_{12}O_5$, Calc. %: C 58,92 H 5,40
Tr. : 59,20 5,71

Acide carboxy-4 hydroxy-3 benzoylpropionique XLV

En chauffant 200 mg d'acide cyano-4 méthoxy-3 benzoylpropionique (XLI) avec 0,4 cm³ d'acide acétique glacial et 0,4 cm³ d'acide bromhydrique à 48% on voit le milieu noircir rapidement. Cependant après une nuit de reflux on peut essorer un précipité très noir dont on obtient, par recristallisations dans l'eau, 15 mg d'acide carboxy-4 hydroxy-3 benzoylpropionique pur. F= 211-4°.

Analyse: $C_{11}H_{10}O_6$, Calc. %: C 55,46 H 4,23
Tr. : 55,52 4,34

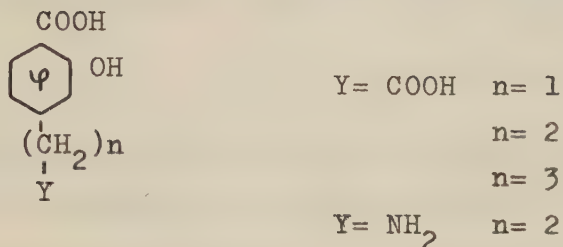
Acide p.aminoéthylsalicylique XXIII

On hydrogène à pression ordinaire 1,05g (0,0052 mole) de cyanure de carboxy-4 méthoxy-3 benzyle (XIV) dissous dans 30 cm³ d'anhydride acétique en présence de 200 mg d'oxyde de platine d'Adams. On centrifuge pour séparer le platine, évapore à sec sous vide et obtient 1g d'huile dont le spectre I.R. ne présente plus de bande à 2.200 cm⁻¹. On ajoute 2 cm³ d'acide acétique et 2 cm³ d'acide bromhydrique à 48% et chauffe à reflux 4 heures. On essore 0,7g de bromhydrate (51%). F=260° (alcool absolu-éther).

Analyse: $C_9H_{11}O_3N$, HBr, Calc. %: C 41,28 H 4,61 N 5,34 Br 30,48
Tr. : 40,79 4,65 5,10 -

Tests antituberculeux

Les analogues de l'acide p.aminosalicylique^{li} que nous avons préparés



ont été testés in vitro contre la tuberculose comme les thioacétanilides préparés au premier chapitre.

Aucun de ces produits n'a montré d'activité in vitro: ils sont inactifs à 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$. L'inactivité de l'acide p.aminoéthylsalicylique ($\text{Y}=\text{NH}_2$, $n=2$), inactif à 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ nous a surpris, connaissant l'activité de ses deux homologues inférieurs, l'acide p.aminométhylsalicylique (21) et l'acide p.aminosalicylique lui-même.

Devant ces résultats on n'a pas fait de test in vivo.

Trois de ces produits ($\text{Y} = \text{COOH}$, $n = 1, 2$ et 3) ont été testés contre une série de microorganismes en milieu liquide.

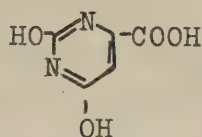
L'un d'eux ($\text{Y} = \text{COOH}$, $n = 3$) s'est montré légèrement actif contre le streptocoque hémolytique Dignonnet 7.

3^{ème} chapitre

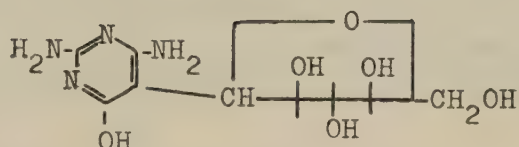
Préparation d'aryldiaminopyrimidines susceptibles d'activité antimalarique

Dans le dernier chapitre de notre travail, nous avons préparé des composés contenant le cycle pyrimidine et susceptibles d'être actifs contre la malaria.

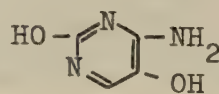
On trouve à l'état naturel de très nombreuses pyrimidines, simples ou condensées avec d'autres noyaux. Le noyau pyrimidique simple existe dans l'acide orotique (I) qui se trouve dans le lait, dans certains glucosides (vicine (II), convicine (III)), dans les vitamines B₁ (thiamine (IV)).



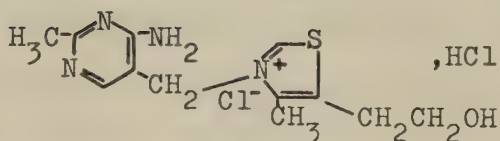
I



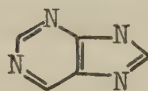
II



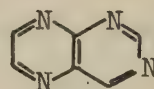
III



IV



V



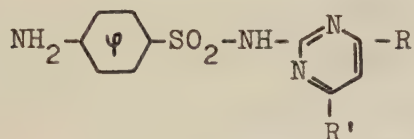
VI

L'hydrolyse des acides ribonucléiques donne à la fois des ribonucléosides contenant le noyau pyrimidine simple et des purines (V) dont la structure correspond à la fusion des noyaux pyrimidine et imidazole. Les ptéridines (VI) (riboflavine, acide folique) correspondent à la fusion des noyaux pyrimidine et pyrazine.

L'ampleur des études faites sur les pyrimidines est due à leur grand intérêt pharmacologique et chimiothérapique.

Depuis très longtemps les acides barbituriques sont employés comme dépressifs du système nerveux central, soit comme sédatifs, soit comme anesthésiques.

Après la découverte de l'activité et de la constitution des sulfamides, on a préparé des sulfamides contenant un noyau pyrimidique, dont l'activité antibactérienne est souvent très intéressante; la sulfadiazine, la sulfamérazine, la sulfaméthazine (VII, a, b, c) (119), très actives, bien tolérées et éliminées assez lentement par l'organisme, sont employées comme sulfamides retard.

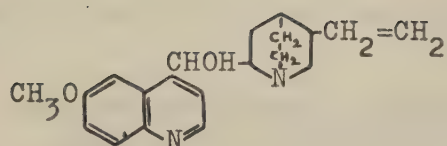


- a $R=R'=H$
- b $R=CH_3$, $R'=H$
- c $R=R'=CH_3$

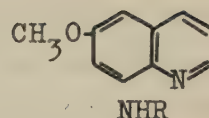
VII

L'activité antimalarique des sulfamides pyrimidines est notable. English (120), en étudiant leur activité en présence d'acide p.aminobenzoïque, a mis l'accent sur l'importance du cycle pyrimidine dans l'action antimalarique. En effet si l'activité antibactérienne des sulfamides pyrimidines est, comme celle des autres sulfamides, inhibée par l'acide p.aminobenzoïque ou P.A.B. (121), ce n'est pas toujours le cas pour leur activité antimalarique, parfois seulement abaissée par le P.A.B. L'activité antimalarique de ces composés serait due d'une part à l'activité antibactérienne de la partie sulfamide de la molécule, d'autre part à l'action spécifique antimalarique du cycle pyrimidique.

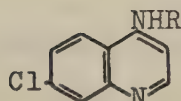
Ces considérations ont guidé des chercheurs anglais (122) qui ont entrepris en 1946 l'étude systématique des pyrimidines comme antimalariques. Outre la quinine (VII), les principaux antimalariques connus jusqu'alors étaient les amino-8 et amino-4 quinoléines (plasmoquine (IX a) et chloroquine (IX b)) et une acridine, l'atébrine ou quinacrine (X). Tous ces composés contiennent une chaîne latérale alcoylaminoalcoylamino qui semble indispensable à leur activité, telle quelle ou légèrement modifiée.



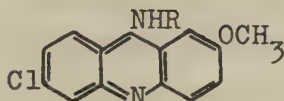
VIII



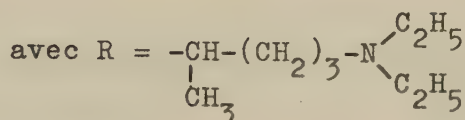
IX a



IX b

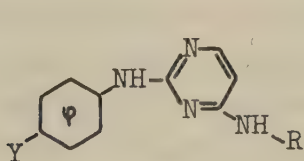


X

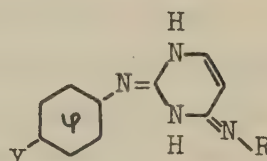


La toxicité de tous ces produits est assez grande.

Les auteurs ont pensé que cette toxicité était due aux hétérocycles étrangers à l'organisme humain entrant dans leur composition. D'où l'intérêt du cycle pyrimidique dont on connaît l'importance biologique. En conservant la chaîne latérale basique les auteurs ont découvert des pyrimidines de type (XI) actives.



XI

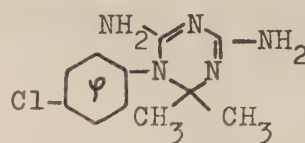
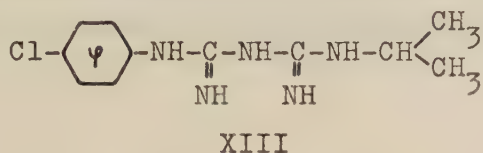


XII

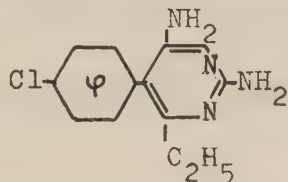
L'activité de ces produits, comme dans le cas des aminoquinoléines (123), serait liée à l'existence d'une tautomérie entre les formes (XI) et (XII).

L'analogie structurale de la forme (XII) et des biguanides a conduit à la paludrine (XIII) (124) qui s'est montrée extrêmement active contre certaines formes du parasite très difficiles à atteindre en général. Un

des produits de son métabolisme, une dihydrotriazine (XIV), s'est montré très actif. Malheureusement la paludrine a donné rapidement naissance à des formes résistantes et son emploi a beaucoup diminué.

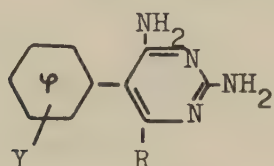


En 1949 des auteurs américains ont étudié l'activité antimalarique de la p.chlorophénoxy-5 diamino-2,4 pyrimidine par suite d'une analogie de forme avec la paludrine (125). L'activité de ce produit les a conduits à étudier toute une série de diamino-2,4 pyrimidines diversement substitués en 5 par des groupements aralcoyle, aryloxy et aryle (126,127,128). Ils ont ainsi mis en évidence l'importance des deux fonctions $-NH_2$ en 2 et 4, discuté de la nature des substituants en 5 et remarqué que pour des composés déjà actifs, l'introduction en 6 d'un groupement alcoyle intensifie cette activité. Le meilleur de tous les composés étudiés, la p.chlorophényl-5 diamino-2,4 éthyl-6 pyrimidine ou malocide (XV), est 200 fois plus actif que la paludrine (XIII) et reste actif même sur les souches du parasite devenues résistantes à la paludrine. C'est le meilleur antimalarique actuel.



L'étude de l'influence de quelques substituants situés sur le noyau benzénique a conduit les auteurs aux conclusions suivantes: la position 4 est la meilleure; parmi les groupements étudiés (halogènes, méthoxy, amino, nitro), ceux qui attirent les électrons donnent les plus grandes activités; cependant les dérivés nitrés ou fluorés sont beaucoup moins actifs que les dérivés bromés ou chlorés.

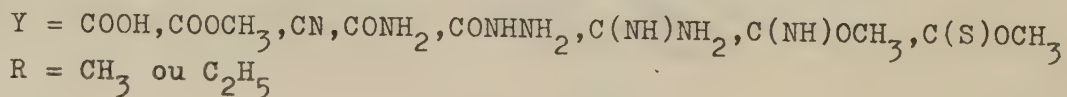
Il nous a paru intéressant d'étudier l'influence d'autres substituants du noyau benzénique, en particulier de fonctions carbonées. Les configurations électroniques diverses de tels groupements pourraient avoir une influence notable sur l'activité de composés d'une série qui a déjà fourni des corps actifs.



XVI

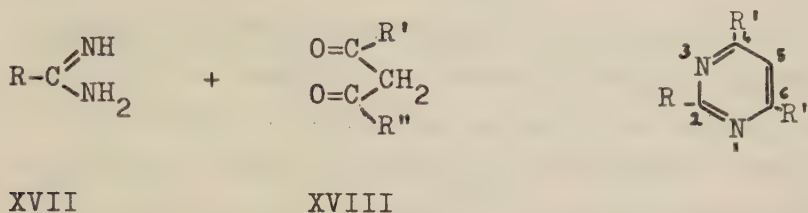
Nous avons d'abord essayé de préparer des composés (XVI) contenant deux substituants Y, par exemple la fonction $-\text{COOCH}_3$ ou $-\text{COOH}$ en 4 et la fonction $-\text{OCH}_3$ ou $-\text{OH}$ en 3. En effet nous pensions pouvoir préparer très facilement à partir des produits fabriqués au chapitre précédent les α -(carbométhoxy-4 méthoxy-3 phényl) α -acyl acétonitriles susceptibles de conduire, selon la méthode de Russell et Hitchings (128) aux pyrimidines cherchées. Mais par suite des difficultés rencontrées dans l'acylation du carbométhoxy-4 méthoxy-3 phénylacétonitrile et dans la cyclisation, nous n'avons préparé qu'un seul produit de cette sorte.

Par contre nous avons préparé une série d'arylpurimidines (XVI) possédant un seul substituant Y situé en 4. Nous avons ainsi fait la synthèse de produits (XVI) avec

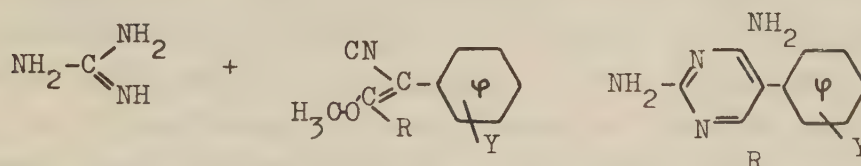


Nous avons pensé que certains des produits ainsi préparés présentaient un intérêt du point de vue tuberculostatique. Les carboxyphényl-purimidines sont en effet des acides benzoïques substitués (voir le chapitre). D'autre part l'importance des fonctions azotées de l'isoniazide et de ses analogues actifs nous a conduit à étudier l'amide, l'hydrazide et l'amidine préparés dans cette série.

Parmi les nombreuses méthodes conduisant aux pyrimidines, la plus importante consiste à condenser une molécule d'amidine, d'urée, de thio-urée ou de guanidine (XVII) avec un composé à chaîne tricarbonique (XVIII) céto-ester, énol-éther, dicétone, cyanoester, ester malonique ou acrylique etc...



Pour préparer les diamino-2,4 aryl-5 alcoyl-6 pyrimidines, Russell et Hitchings (128) ont trouvé que la voie classique, passant par les amino-2 hydroxy-4 et les amino-2 chloro-4 pyrimidines, ne donnait pas de très bons résultats. La condensation de la guanidine avec un acylphénylacéto-nitrile devrait donner directement les produits souhaités, mais elle ne se fait pas. Cependant la condensation avec l'énol-éther correspondant, obtenu par méthylation au diazométhane, donne les amino-2,4 pyrimidines attendues avec de bons rendements.

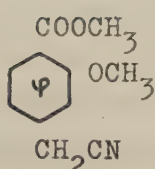


C'est cette méthode que nous avons employée, en partant de trois α -arylacétonitriles (XIX, XX et XXI).

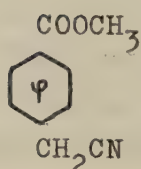
Nous avons préparé le carbométhoxy-4 méthoxy-3 phénylacétonitrile (XIX) à partir du bromure de carbométhoxy-4 méthoxy-3 benzyle selon la méthode décrite dans le chapitre précédent: bromuration latérale de l'acide méthoxy-2 méthyl-4 benzoïque, estérification de la fonction acide puis cyanuration.

Les nitriles (XX) et (XXI) ont déjà été décrits (129,130).

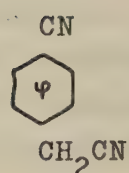
Pour obtenir le carbométhoxy-4 phénylacétonitrile (XX), nous sommes



XIX



XX



XXI

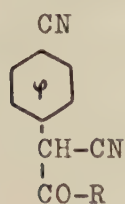
partis de l'acide p.toluique. Nous avons successivement estérifié la fonction acide, bromé la chaîne latérale et remplacé le brome par le radical -CN (rendement total 45%). Une autre méthode (131) consiste à bromer avant d'estérifier (rendement total 30%). L'acide p.toluique a déjà été bromé en petites quantités par le N-bromosuccinimide avec de bons rendements (89,132) ou par le brome (93,131,133). Avec le N-bromosuccinimide, nous avons trouvé que le succinimide formé est difficile à séparer du bromure quand on opère sur de grandes quantités, et avec le brome la réaction est assez longue et donne un rendement très moyen. Au contraire nous avons bromé facilement le p.toluate de méthyle par le N-bromosuccinimide en présence de peroxyde de benzoyle, avec 60% de rendement. La cyanuration de l' α -bromo p.toluate de méthyle suivant Codington (131) sous l'action d'un cyanure alcalin en milieu hydroalcoolique à température moyenne se fait avec 90% de rendement.

Pour obtenir le cyano-4 phénylacétonitrile (XXI) nous sommes partis de la p.toluidine, qui donne le nitrile p.toluique par diazotation suivie d'une réaction de Sandmeyer (134). Le nitrile p.toluique avait déjà été bromé sur la chaîne, soit par le brome à haute température (97,135), soit par le N-bromosuccinimide (132). Cette dernière méthode nous a donné l' α -bromo p.tolunitrile avec 57% de rendement; celui-ci donne avec 85% de rendement, par réaction avec un cyanure alcalin en solution hydroalcoolique à 50°, le cyano-4 phénylacétonitrile (XXI).

L'acylation des trois phénylacétonitriles (XIX), (XX) et (XXI) ne s'est pas faite avec une égale facilité. Beck (136), Russell et Hitchings (128) acylent le cyanure de benzyle ou certains de ses dérivés de substitution par l'ester convenable en présence d'éthylate de sodium avec 57 à 70% de rendement.

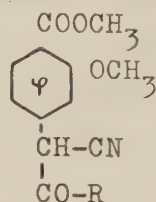
Nous avons obtenu des rendements équivalents dans l'acétylation et

la propionylation de (XXI) en présence d'éthylate de sodium et obtenu les α -acétyl et α -propionyl α -phénylacétonitriles(XXII, a et b).



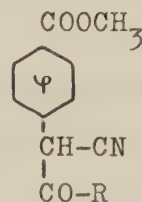
a R= CH₃
b R= C₂H₅

XXII



R= CH₃

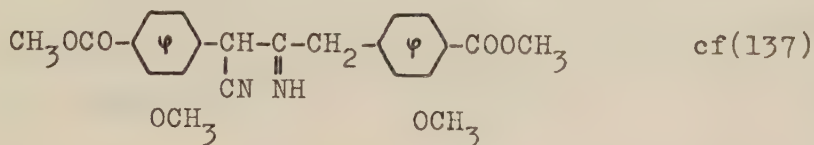
XXIII



R= CH₃

XXIV

Pour les nitriles (XIX) et (XX) nous avons été obligés d'effectuer l'acylation en présence de méthylate de sodium afin d'éviter une transestérification partielle qui conduisait à des mélanges. L'acétylation a donné 37 à 40% de rendement, mais la propionylation n'a jamais conduit aux composés attendus. Dans le cas du nitrile (XIX), après chromatographie sur colonne de silice dans le chloroforme, on a isolé un composé cristallisé fondant beaucoup plus haut que le nitrile de départ (F= 175°) et de même formule brute, probablement le produit de condensation

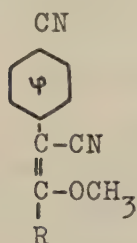


Dans le cas du nitrile (XX) la propionylation a donné une huile que nous avons traitée par le diazométhane puis la guanidine, ce qui a donné en très petite quantité un composé dont le spectre I.R. est identique à celui de la pyrimidine ester (XVI, Y= COOCH₃-4, R= C₂H₅) préparée par une autre méthode. Donc la propionylation doit se faire avec un rendement très faible.

Les dérivés acylés (XXII, XXIII et XXIV) se sont montrés assez difficiles à cristalliser et il a fallu effectuer une chromatographie sur silice dans le chloroforme pour obtenir des composés analytiquement purs.

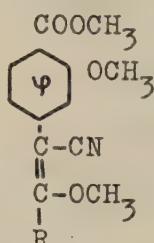
Par contre la méthylation par le diazométhane des produits bruts précédents donne des solides faciles à recristalliser et à obtenir purs.

Les α -aryl β -méthoxy acrylonitriles préparés (XXV, XXVI et XXVII) ont été employés bruts (128) pour la condensation avec la guanidine. Celle-ci est faite dans le méthanol ou dans l'éthanol.



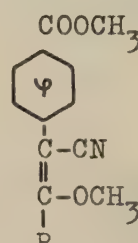
a R = CH₃
b R = C₂H₅

XXV



R = CH₃

XXVI



R = CH₃

XXVII

L'isolement des pyrimidines (XVI) obtenues se fait en essorant le précipité qui se forme peu à peu au sein du milieu réactionnel. En effet elles sont extrêmement insolubles. Seule la pyrimidine (XVI, Y = COOCH₃-4, OCH₃-3, R = CH₃) peut être extraite au chloroforme.

Nous avons ainsi préparé les pyrimidines (XVI) pour lesquelles

Y = COOCH ₃ -4, OCH ₃ -3	R = CH ₃	Rendement 28%
Y = COOCH ₃ -4	R = CH ₃	66%
Y = CN-4	R = CH ₃	66%
Y = CN-4	R = C ₂ H ₅	47%

Nous avons ensuite préparé d'autres composés de formule (XVI) en faisant entrer en réaction les fonctions Y situées sur le noyau benzénique. Nous avons dû tenir compte pour cela des propriétés physiques assez particulières de ces produits.

En effet toutes les arylpyrimidines que nous avons préparées fondent extrêmement haut (vers 300, 350 et même 375°) sans qu'il soit possible de déterminer avec précision leur point de fusion et encore moins les points de fusion de mélanges, même par une méthode instantanée. L'examen des spectres I.R. a été précieux pour identifier les différentes fonctions carbonées.

Un autre caractère commun aux arylaminopyrimidines (XVI) est leur

grande insolubilité. Pour les recristalliser, il a été nécessaire d'utiliser le glycol ou le diméthylformamide, solvants suffisamment ionisants et dont le point d'ébullition est assez élevé pour que les produits soient solubles à chaud. Avec le glycol on a parfois obtenu des produits correspondant à l'addition d'une molécule de glycol. On a ensuite employé systématiquement le diméthylformamide qui donne en général les produits anhydres, après un séchage d'au moins 8 jours à 150° sous 0,2 mm. Encore certains composés n'ont-ils jamais conduit à une analyse excellente, comme nous le verrons plus loin.

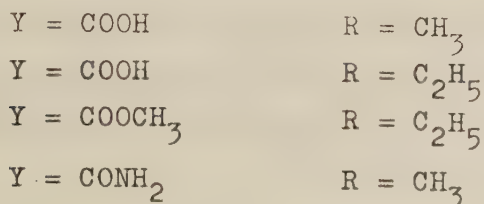
Les arylpyrimidines (XVI) se subliment très lentement vers 250° sous 0,05 mm, mais cette méthode ne suffit pas à les dessécher.

L'insolubilité des arylaminopyrimidines préparées nous a conduits à faire leurs chlorhydrates. En effet pour étudier l'action biologique d'un produit il est nécessaire de l'employer sous une forme soluble qui soit assimilable par l'organisme, et c'est sous la forme de chlorhydrates que nous avons fait tester les arylpyrimidines (XVI).

Les chlorhydrates ont été préparés soit à 0° par action de méthanol saturé d'acide chlorhydrique gazeux, soit au bain-marie par l'acide chlorhydrique dilué aqueux. Il se forme en général les monochlorhydrates, sauf dans un cas (XVI, $Y = \text{CONHNH}_2$) où on obtient les dichlorhydrates. Ces sels sont insolubles dans l'éthanol, mais assez solubles dans le méthanol et dans l'eau. Leur analyse indique, pour quelques uns, la présence d'une certaine quantité d'eau.

Pour préparer les arylpyrimidines diversement substituées, nous avons dû employer des conditions de réaction assez violentes: reflux dans des solvants à haut point d'ébullition (diméthylformamide, glycol), réactions sous pression en tube scellé. Par contre en milieu acide, où ce sont les chlorhydrates qui entrent en réaction, on peut opérer à froid ou au bain-marie.

Nous avons ainsi préparé une série de produits (XVI) avec Y en 4



Y = CONH ₂	R = C ₂ H ₅
Y = CONH ₂ NH ₂	R = CH ₃
Y = CONH ₂ NH ₂	R = C ₂ H ₅
Y = C(NH)OCH ₃	R = CH ₃
Y = C(NH)OCH ₃	R = C ₂ H ₅
Y = C(S)OCH ₃	R = CH ₃
Y = C(NH)NH ₂	R = CH ₃
Y = C(NH)NH ₂	R = C ₂ H ₅

par des réactions que nous allons maintenant décrire plus précisément.

Pour obtenir les p.carboxyphénylpyrimidines (XVI, Y=COOH-4, R= CH₃ et C₂H₅) nous avons saponifié dans la potasse glycolique les esters ou nitriles correspondants. L'emploi de la potasse alcoolique ou hydroalcoolique, qui nécessite un temps de réaction beaucoup plus grand, n'a pas toujours donné des rendements reproductibles. Avec la potasse glycolique en chauffant à reflux quelques heures, on obtient avec un rendement pratiquement quantitatif des composés solubles en milieu basique.

Mais malgré de nombreuses recristallisations dans le diméthylformamide et un séchage très prolongé, on n'a pas obtenu d'analyse correspondant aux aminoacides attendus anhydres; la sublimation, suivie elle aussi de séchage, donne des résultats analogues; les analyses, reproductibles, correspondent à la présence d'une faible quantité d'eau.

Cependant la structure de ces aminoacides est prouvée par l'existence de leurs monochlorhydrates, qui se forment en présence d'acide chlorhydrique aqueux dilué au bain-marie; recristallisés dans le méthanol et soigneusement séchés, ils donnent des analyses correctes. D'autre part l'estérification des deux aminoacides donne avec un rendement pratiquement quantitatif les esters méthyliques correspondants, sous l'action du diazométhane (seulement dans le cas où R=CH₃) ou du méthanol saturé de gaz chlorhydrique à froid; les bases correspondantes sont obtenues par alcalinisation.

Dans le cas où R=C₂H₅ on obtient ainsi la pyrimidine ester (XVI, Y=COOCH₃-4, R=C₂H₅) dont on n'avait pu obtenir qu'une quantité minime par cyclisation, faute d'avoir pu préparer l' α -propionyl α -(p.carbométhoxy)phénylacétonitrile avec un rendement correct.

Pour obtenir les amides primaires, il existe de nombreuses méthodes connues depuis longtemps, en particulier à partir des nitriles ou des esters. L'addition d'eau au nitrile en présence de potasse et d'eau oxygénée (138) ne nous a donné aucun résultat, sans doute à cause de l'insolubilité du nitrile.

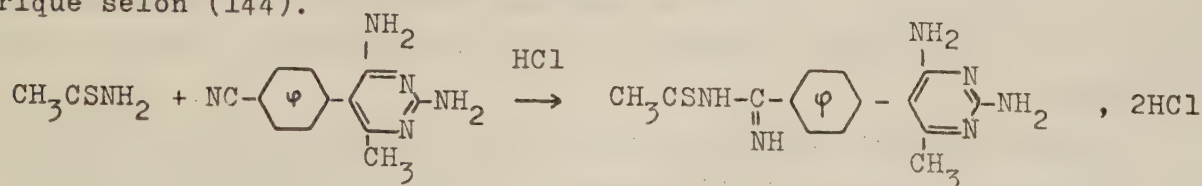
La fixation d'ammoniac sur l'ester se fait dans le méthanol à condition d'opérer à chaud et sous pression (139). Après 100 heures à 160° en tube scellé nous avons obtenu avec 70% de rendement les amides (XVI, $Y = \text{CONH}_2$ -4, $R = \text{CH}_3$ et C_2H_5). A 130° l'ester de départ est inchangé.

Pour obtenir les hydrazides (XVI, $Y = \text{CONHNH}_2$ -4, $R = \text{CH}_3$ et C_2H_5) nous avons d'abord chauffé les esters correspondants avec un excès d'hydrate d'hydrazine à 40% au bain-marie (140). Dans ces conditions nous avons récupéré le produit de départ; mais la réaction se fait très facilement (rendement 70 à 80%) si on chauffe l'ester à reflux dans un mélange de glycol et d'hydrate d'hydrazine à 95%.

Pour obtenir les thioamides (XVI, $Y = \text{CSNH}_2$ -4, $R = \text{CH}_3$ ou C_2H_5) nous avons essayé un certain nombre de méthodes sans résultat.

Le barbotage d'hydrogène sulfuré gazeux dans une suspension pyridinique du nitrile (141) en présence de triéthylamine n'a rien donné, sans doute à cause de l'insolubilité du nitrile. Des essais dans l'alcool en présence d'ammoniac, de triéthylamine ou de triéthanolamine (142) n'ont rien donné. Dans tous les cas nous avons retrouvé le nitrile inchangé (visible sur les spectres I.R. à 2.200 cm^{-1}); les quantités de soufre fixées ont toujours été minimales ou nulles.

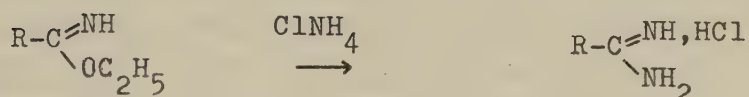
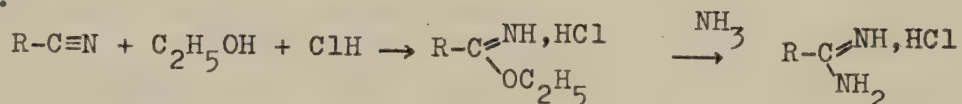
Nous avons également employé le thioacétamide, suivant Taylor (143) qui prépare ainsi quelques thioacétamides dans le diméthylformamide saturé de gaz chlorhydrique sec. Le produit obtenu, impur malgré plusieurs recristallisations, donne une analyse qui ne correspond pas du tout au thioamide attendu mais plutôt au produit de la réaction de la fonction thioamide sur la fonction nitrile qui peut se produire en milieu chlorhydrique selon (144).



Nous avons tenté également la substitution d'un atome de soufre à l'atome d'oxygène de la fonction amide (146) par action du pentasulfure de phosphore dans la pyridine à reflux. Le seul produit isolé est le nitrile provenant de la déhydrosulfuration du thioamide par l'anhydride phosphorique formé (40).

L'hydrogène sulfuré ne réagit pas avec les amidines (XVI, $Y = C(NH)NH_2$) dont nous décrivons plus loin la préparation. Au contraire il réagit très facilement avec les iminoéthers (145) de cette série, pour donner les thioesters (XVI, $Y = C(S)OCH_3$ -4, $R = CH_3$).

Pour préparer les amidines primaires, de nombreuses méthodes ont été décrites, principalement à partir des nitriles correspondants. Pinner (146) prépare le chlorhydrate d'iminoéther par action du gaz chlorhydrique sec dans l'alcool à 0°. Le chlorhydrate d'iminoéther réagit sur l'ammoniac pour donner le chlorhydrate d'amidine. La base iminoéther elle-même, traitée par un sel d'ammonium, donne également le chlorhydrate d'amidine (147, 148).



La méthode de Pinner n'est pas absolument générale. D'autres méthodes consistent à fixer directement une molécule d'ammoniac sur la fonction nitrile, soit par l'intermédiaire de l'amidure de sodium (149), soit par fusion avec un sel d'ammonium (sulfocyanate ou arylsulfonate) (150), soit encore par réaction de l'ammoniac ou de l'urée en présence de chlorure d'ammonium (151).

Pour obtenir les pyrimidines à fonction amidine (XVI, $Y = C(NH)NH_2$ -4, $R = CH_3$ et C_2H_5), nous avons employé la méthode de Pinner. Mais le chlorhydrate d'iminoéther ne se forme pas dans l'éthanol chlorhydrique, par suite de la trop grande insolubilité du chlorhydrate de l'amino-nitrile de départ.

Au contraire dans le méthanol chlorhydrique, bien que le chlorhydrate du nitrile précipite aussitôt et que le milieu ne redevienne jamais

homogène, on obtient après plusieurs jours au réfrigérateur un solide ne montrant plus de bande nitrile au spectre I.R. C'est le chlorhydrate d'iminoéther qu'on isole avec un rendement quantitatif par essorage après addition d'éther; on le recristallise dans un mélange méthanol-éther.

Les chlorhydrates et les bases iminoéthers correspondantes (XVI, $Y = C(NH)OCH_3$, $R = CH_3$ et C_2H_5) sont assez peu réactifs: on n'obtient pas de chlorhydrate d'amidine par action d'ammoniac gazeux dans l'alcool même chauffé à reflux. Il se forme seulement la base iminoéther. De même après avoir laissé une nuit entière un des chlorhydrates d'iminoéther ($R = C_2H_5$) à froid en solution aqueuse acide, on récupère la base iminoéther par addition de soude, l'hydrolyse ne s'étant pas faite; par contre dans les mêmes conditions pour $R = CH_3$ l'hydrolyse a lieu.

Nous avons préparé les chlorhydrates d'amidine en traitant la base iminoéther par une solution hydroalcoolique de chlorure d'ammonium à reflux (151). On obtient ainsi avec des rendements presque quantitatifs les chlorhydrates des amidines pyrimidines (XVI, $Y = C(NH)NH_2$ -4, $R = CH_3$ et C_2H_5) très hygroscopiques et dont l'analyse est correcte si on prend beaucoup de précautions.

Nous n'avons pas obtenu les amidines correspondantes pures. L'analyse montre un défaut d'azote, dû peut-être à une décomposition lors du séchage, 150° sous 0,2 mm pendant huit jours.

Partie expérimentale.

Acide α -bromo p.toluique

On chauffe à reflux 125g d'acide p.toluique (0,92 mole) en solution dans 1.800 cm³ de benzène sec et on ajoute 147g (0,93 mole) de brome au fur et à mesure de la décoloration; le ballon réactionnel est éclairé par 2 lampes de 75 watts. L'addition dure 20 heures. On essore et recristallise dans l'éthanol. On obtient 97g de cristaux. Rendement 49%.

F= 225-7°. Litt. (131) F= 224-6°.

p.Toluate de méthyle

On estérifie 100g d'acide p.toluique en chauffant à reflux 20 heures avec 1 litre de méthanol absolu et 25 cm³ d'acide sulfurique concentré. On concentre, ajoute de l'eau, extrait à l'éther, lave au bicarbonate de sodium aqueux et à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, évapore l'éther et distille 82g d'huile qui cristallise. Rendement 83%.

Eb_{0,6} = 82°. F= 30° environ. Litt. (153) F= 34-5°.

α -Bromo p.toluate de méthyle obtenu par estérification de l'acide α -bromo p.toluique

Suivant Codington (131) on estérifie 140g d'acide α -bromo p.toluique en chauffant à reflux 2 heures avec 1,5 litre de méthanol absolu et 40 cm³ d'acide sulfurique concentré. On concentre, jette sur glace et essore 101g de cristaux. Rendement 68%.

F= 52-4° (alcool). Litt. (97) F= 54-5°, Eb₁₇ = 160-1°.

α -Bromo p.toluate de méthyle obtenu par bromuration du p.toluate de méthyle

On dissout 150g (1 mole) de p.toluate de méthyle dans 500 cm³ de tétrachlorure de carbone sec, on ajoute 150g de N-bromosuccinimide et 5g de peroxyde de benzoyle fraîchement recristallisé. On chauffe à reflux 2 heures, rajoute 5g de peroxyde et chauffe encore 2 heures. On essore le succinimide et le rince au tétrachlorure chaud; on lave la solution de

tétrachlorure au bicarbonate de sodium aqueux, rince, sèche et évapore au bain-marie. On obtient 137,5g de cristaux. Rendement 60%.

$Eb_{0,7} = 108-12^{\circ}$. $F = 50-3^{\circ}$ (alcool). Produit identique au produit précédent.

α -Cyano p.toluato de méthyle XX

On dissout 69g (0,3 mole) d' α -bromo p.toluato de méthyle dans 200 cm³ de méthanol et on ajoute goutte à goutte en agitant une solution de 35g (0,52 mole) de cyanure de potassium dans 55 cm³ d'eau. On chauffe 1 heure à 55-60°, on laisse reposer 1 nuit, ajoute de l'eau et extrait à l'éther. On sèche sur sulfate de sodium et évapore l'éther. On distille 48g.

$Eb_{1,5} = 150-5^{\circ}$. $F = 60^{\circ}$. Litt. (131) $F = 63-4^{\circ}$.

Rt=90%.

α -Bromo p.tolunitrile

On dissout 280g (2,4 mole) de nitrile p.toluique (préparé suivant (133)) dans 2 litres de tétrachlorure de carbone sec. On ajoute 340g de N-bromo-succinimide et 5g de peroxyde de benzoyle fraîchement recristallisé. On chauffe à reflux 2 heures, rajoute 5g de peroxyde et chauffe encore 1 heure. On essore à chaud le succinimide formé et le rince avec du tétrachlorure chaud. Le bromure précipite au refroidissement et on obtient une seconde fraction de cristaux en concentrant. On obtient en tout 270g d'aiguilles. Rendement 58%.

$F = 112^{\circ}$. $Eb_{0,6} = 135-7^{\circ}$. Litt. (93) $F = 115^{\circ}$.

α -Cyano p.tolunitrile XXI

On dissout 200g (1,02 mole) d' α -bromo p.tolunitrile dans 1,3 litre d'éthanol et on ajoute par un goutte à goutte rapide une solution de 67g (1 mole) de cyanure de potassium dans 400 cm³ d'eau. On chauffe 45 minutes à 50° puis on concentre sous vide sans dépasser 50°. On essore 123g de cristaux. Rendement 85%. On recristallise dans l'alcool.

$F = 96-8^{\circ}$. $Eb_1 = 142-3^{\circ}$. A la pression ordinaire le nitrile se décompose dès 65-70°. Litt. (130) $F = 100^{\circ}$.

α -Acyl α -aryl acétonitriles

Nous décrirons comme exemple l'acétylation de l' α -cyano p.tolunitrile ou α -(cyano-4 phényl)acétonitrile (XXI), par l'acétate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium dans l'éthanol.

α -Acétyl α -(cyano-4 phényl)acétonitrile XXII a

On dissout 4,83g de sodium (0,21 at/g) dans 210 cm³ d'éthanol anhydre. On agite et ajoute peu à peu un mélange de 30g d' α -(cyano-4 phényl)acétonitrile (XXI) (0,21 mole) et 21 cm³ (19g = 0,214 mole) d'acétate d'éthyle distillé. On laisse bouillir à reflux 16 heures, refroidit et verse la solution rouge foncé sur un mélange de glace pilée et d'acide sulfurique dilué. On extrait soigneusement au chloroforme puis on agite plusieurs fois la solution chloroformique avec une solution de soude 2N. Celle-ci est filtrée afin de séparer les résines puis acidifiée à l'aide d'acide sulfurique 2N. Le précipité gommeux qui se forme est essoré, l'eau-mère est extraite au chloroforme et on évapore le chloroforme. On réunit les différentes fractions de solide obtenues et on les triture avec de l'éther jusqu'à obtention d'une poudre jaune. Rendement 22g (57%). F=130-5°.

Pour obtenir un composé analytiquement pur, on recristallise dans un mélange chloroforme-éther puis on chromatographie dans le chloroforme sur une colonne contenant un poids de silice égal à 30 fois celui du solide à purifier. Après des fractions de tête huileuses, on recueille le produit attendu en cristaux blancs. On recristallise pour analyse dans un mélange chloroforme-benzène. Les fractions de queue de la chromatographie sont constituées par des produits gommeux.

F= 141,5-3,5°.

Analyse: C₁₁H₈ON₂, Calc. %: C 71,72 H 4,38 N 15,21
Tr. : 71,96 4,34 14,99

α -Propionyl α -(cyano-4 phényl)acétonitrile XXII b

On chauffe à reflux 14 heures l' α -(cyano-4 phenyl)acétonitrile (XXI) avec du propionate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium dans l'éthanol dans les mêmes conditions que ci-dessus. On extrait et purifie de la même façon. Rendement 57%.

F= 99-100°. (chloroforme-benzène).

Analyse: $C_{12}H_{10}ON_2$, Calc. %: C 72,71 H 5,09 N 14,13
Tr. : 72,65 5,27 14,23

α -Acétyl α -(méthoxy-3 méthoxycarbonyl-4 phényl)acétonitrile XXIII

On chauffe à reflux 3 à 4 heures l' α -(méthoxy-3 méthoxycarbonyl-4 phényl)acétonitrile (XIX) avec de l'acétate d'éthyle en présence de méthylate de sodium dans le méthanol dans les mêmes conditions que ci-dessus. On extrait et purifie de la même façon. Rendement 40%.

F= 144-4,5°. (chloroforme-éther).

Analyse: $C_{13}H_{13}O_4N$, Calc. %: C 63,15 H 5,30 N 5,67
Tr. : 62,94 5,05 5,50

Remarque: cette réaction ne marche qu'avec des échantillons très purs de nitrile de départ (XIX).

α -Acétyl α -(méthoxycarbonyl-4 phényl)acétonitrile XXIV

On chauffe à reflux 4 ou 5 heures l' α -(méthoxycarbonyl-4 phényl)acétonitrile (XX) avec de l'acétate d'éthyle en présence de méthylate de sodium dans le méthanol dans les mêmes conditions que ci-dessus. On extrait et purifie de la même façon. Rendement 37%.

F= 168-71° (chloroforme-éther de pétrole (Eb=60-80°)).

Analyse: $C_{12}H_{11}O_3N$, Calc. %: C 66,35 H 5,10 N 6,45
Tr. : 66,18 5,11 6,65

α -Aryl β -méthoxy acrylonitriles

Bien que leur isolement à l'état pur ne soit pas nécessaire pour effectuer la condensation avec la guanidine, décrite plus bas, nous avons isolé et fait analyser trois de ces composés.

On traite 0,02 mole d' α -acyl α -aryl acétonitrile en suspension dans 20 cm³ d'éther sec par une solution étherée de diazométhane préparée à partir de 4g de nitrosométhylurée, en agitant et maintenant le vase réactionnel dans un mélange glace-sel. Après une nuit de repos on évapore

l'éther. Le résidu est cristallisé. On le recristallise dans un mélange benzène-éther ou benzène-éther de pétrole (Eb=60-80°).

α -(Cyano-4 phényl) β -méthyl β -méthoxy acrylonitrile XXV a

F=125-6°. Analyse: $C_{12}H_{10}ON_2$, Calc. %: C 72,71 H 5,09 N 14,13
Tr. : 72,96 5,23 14,02

α -(Méthoxy-3 méthoxycarbonyl-4 phényl) β -méthyl β -méthoxy acrylonitrile XXVI

F=104-5°. Analyse: $C_{14}H_{15}O_4N$, Calc. %: C 64,36 H 5,79 N 5,36
Tr. : 64,17 5,95 5,65

α -(Méthoxycarbonyl-4 phényl) β -méthyl β -méthoxy acrylonitrile XXVII

F=76,5-7,5°. Analyse: $C_{13}H_{13}O_3N$, Calc. %: C 67,52 H 5,67 N 6,06
Tr. : 67,32 5,62 6,02

Diamino-2,4 aryl-5 alcoyl-6 pyrimidines XVI

Les α -aryl β -méthoxy acrylonitriles précédents bruts sont condensés avec la guanidine préparée à partir de l'un de ses sels (chlorure ou nitrate) dans l'éthanol ou dans le méthanol suivant les cas. Nous décrirons comme exemple la préparation de la diamino-2,4 (cyano-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine.

A) Préparations dans l'éthanol.

Diamino-2,4 (cyano-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine XVI, Y=CN-4, R=CH₃

On traite 20g (0,108 mole) d' α -acétyl α -(cyano-4 phényl)acétonitrile (XXII, a) en suspension dans 100 cm³ d'éther sec par une solution étherée de diazométhane préparée à partir de 20g de nitrosométhylurée, tout en maintenant le mélange réactionnel dans un mélange glace-sel. Après une nuit de repos on évapore l'éther. On prépare par ailleurs une solution éthanolique de guanidine à partir de 15,2g (0,124 mole) de nitrate de guanidine et 130 cm³ d'éthanol anhydre dans lequel on a dissous 2,86g (0,124 at/g) de sodium; on filtre le nitrate de sodium formé et on ajoute le filtrat au résidu ci-dessus. Le mélange homogène prend rapidement une teinte rouge foncé. On plonge le ballon dans un bain-marie maintenu à 75°

environ et on laisse réagir trois jours à cette température puis reposer une semaine au moins à température ordinaire. Un précipité blanc se forme peu à peu. On essore et rince avec un peu d'acétone. Une quantité supplémentaire minime est obtenue par concentration du milieu réactionnel. Rendement 66%. Le produit est recristallisé dans le diméthylformamide et séché 8 jours à 150° sous 0,2 mm.

F vers 350°.

Analyse: $C_{12}H_{11}N_5$, Calc. %: C 63,98 H 4,92 N 31,09
Tr. : 63,57 5,15 30,74

Diamino-2,4 (cyano-4 phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine XVI, Y=CN-4, R=C₂H₅

On opère de la même façon. Rendement 47%.

F= 310-20° (diméthylformamide). Sublimation (0,01 mm) vers 250°.

Analyse: $C_{13}H_{13}N_5$, Calc. %: C 65,25 H 5,48 N 29,27
Tr. : 65,04 5,55 29,10

B) Préparations dans le méthanol.

Diamino-2,4 (méthoxycarbonyl-4 méthoxy-3 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine XVI, Y=COOCH₃-4, OCH₃-3, R=CH₃

Dans ce cas on obtient des résultats équivalents suivant qu'on essore comme dans le cas général ou qu'on évapore le méthanol à sec, alcalinise et extrait au chloroforme. C'est la seule pyrimidine (XVI) qui soit soluble dans le chloroforme. Rendement 28%.

F= 249-51° (chloroforme).

Analyse: $C_{14}H_{16}O_3N_4$, Calc. %: C 58,32 H 5,59 N 19,44
Tr. : 58,57 5,92 19,31

Diamino-2,4 (méthoxycarbonyl-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine XVI, Y=COOCH₃-4, R=CH₃

Rendement 66%.

F= 305-10° (diméthylformamide).

Analyse: $C_{13}H_{14}O_2N_4$, Calc. %: C 60,45 H 5,46 N 21,70
Tr. : 60,12 5,77 21,75

Ce composé, recristallisé dans le glycol, recristallise avec une molécule de glycol. $F = 175-83^\circ$.

Analyse: $C_{13}H_{14}O_2N_4, C_2H_6O_2$, Calc. %: C 56,29 H 6,28 N 17,49
Tr. : 56,24 5,98 18,08

Le monochlorhydrate de cette base est préparé en ajoutant à 1g de produit 10 cm³ d'une solution de méthanol saturé à 0° de gaz chlorhydrique sec. Après 1 nuit au réfrigérateur, on évapore le solvant sous vide. Le précipité est recristallisé 3 fois dans un mélange méthanol-éther. Il se décompose vers 300-330° sans qu'il soit possible de faire une mesure plus précise.

Analyse: $C_{13}H_{14}O_2N_4, HCl$, Calc. %: C 52,98 H 4,78 N 19,01 Cl 12,03
Tr. : 53,27 5,29 - 12,06

Diamino-2,4 (carboxy-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine
XVI, Y = COOH-4, R = CH₃

1) Saponification de la diamino-2,4 (cyano-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine (XVI, Y = CN-4, R = CH₃)

Dans la soude ou la potasse aqueuse ou hydroalcoolique, un reflux de plus de 12 heures est nécessaire pour que cesse le dégagement d'ammoniac; le rendement varie de 30 à 80% suivant les essais. On obtient le même produit que par la méthode à la potasse glycolique, que nous allons décrire.

On traite 3g (0,0133 mole) du nitrile par 12 cm³ d'une solution de 28g de potasse dans 20 cm³ de glycol ordinaire. Après 5 heures de reflux on refroidit, neutralise par l'acide chlorhydrique 2N et essore 2,8g de précipité. Rendement quantitatif. On recristallise l'acide amino trois fois dans le diméthylformamide. On sublime à 250° sous 0,05 mm, sèche 8 jours à 150° sous 0,5 mm. L'analyse reste identique si on sèche plus longtemps.

F vers 300°.

Analyse: $C_{12}H_{12}O_2N_4$, Calc. %: C 59,01 H 4,95 N 22,94
Tr. : 58,14 5,01 22,41
Calc. avec 1/4 H₂O : 58,07 5,06 22,51

2) Saponification de la diamino-2,4 (méthoxycarbonyl-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine (XVI, Y= COOCH₃-4, R= CH₃)

On traite 3g (0,0116 mole) de l'ester par 12 cm³ d'une solution de 28g de potasse dans 20 cm³ de glycol. Après 5 heures de reflux on refroidit, extrait et purifié comme ci-dessus. Rendement quantitatif.

F vers 300°.

Analyse: Tr. %: C 57,45 H 5,35 N 22,83 (voir ci-dessus)

Le spectre I.R. de ce produit est identique à celui du précédent.

Monochlorhydrate de diamino-2,4 (carboxy-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine

On traite 1g d'acide obtenu selon l'une ou l'autre des méthodes précédentes par 10 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 2N dans une capsule. On évapore à sec au bain-marie, ajoute encore une fois 10 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, évapore, ajoute de l'eau distillée et évapore à nouveau. On recristallise dans le méthanol et sèche quelques heures à 80° sous 0,5 mm sur anhydride phosphorique. Le point de fusion, ainsi que celui de tous les autres chlorhydrates, ne peut être repéré avec précision. On observe une décomposition plus ou moins rapide vers 300-330°, semblable pour tous.

Analyse: C₁₂H₁₂O₂N₄.HCl, Calc. %: C 51,34 H 4,66 N 19,96 Cl 12,63
Tr. : 51,38 4,89 19,92 12,86

Ceci prouve que le produit de saponification obtenu précédemment était bien l'acide attendu (XVI, Y= COOH-4, R= CH₃). Son estérification par 2 méthodes apporte une preuve supplémentaire.

Estérification de la diamino-2,4 (carboxy-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine (XVI, Y= COOH-4, R= CH₃)

1) Par le diazométhane.

On laisse 1 nuit en contact 200mg d'acide et quelques cm³ d'une solution étherée de diazométhane. On évapore à sec. Le résidu est insoluble en milieu alcalin et son spectre I.R. est identique à celui de l'ester (XVI, Y= COOCH₃, R= CH₃) préparé plus haut.

2) Par le méthanol chlorhydrique.

On laisse une nuit en contact à 0° 200mg d'acide et 2 cm³ d'une solution de méthanol saturé de gaz chlorhydrique sec. On évapore sous vide. Le précipité obtenu est soluble dans l'eau et reprécipite si on alcalinise. Il présente un spectre I.R. identique à celui du chlorhydrate de l'aminester (XVI, Y= COOCH₃-4, R=CH₃) préparé plus haut.

Diamino-2,4 (carboxy-4 phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine

XVI, Y= COOH-4, R= C₂H₅

On saponifie la diamino-2,4 (cyano-4 phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine (XVI, Y= CN-4, R= C₂H₅) dans les mêmes conditions que le nitrile précédent. Le rendement est quantitatif. L'acide obtenu est recristallisé trois fois dans le diméthylformamide et séché 12 jours à 150° sous 0,5 mm sur anhydride phosphorique.

F vers 270°.

Analyse: C₁₃H₁₄O₂N₄, Calc. %: C 60,45 H 5,46 N 21,70
Tr. : 60,01 5,93 21,32

Monochlorhydrate de diamino-2,4 (carboxy-4 phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine

On traite l'acide par l'acide chlorhydrique aqueux 2N au bain-marie comme plus haut. Décomposition vers 300°.

Analyse: C₁₃H₁₄O₂N₄.HCl, Calc. %: C 52,97 H 5,13 N 19,01 Cl 12,03
Tr. : 52,76 5,24 18,41 12,06

Diamino-2,4 (méthoxycarbonyl-4 phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine

XVI, Y= COOCH₃-4, R= C₂H₅

On met en suspension 3g (0,0116 mole) de diamino-2,4 (carboxy-4 phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine (XVI, Y= COOH-4, R= C₂H₅) dans 120 cm³ de méthanol anhydre. On fait barboter pendant 3 heures un courant de gaz chlorhydrique sec en plongeant le ballon réactionnel dans un bain à 0°. Après une nuit au réfrigérateur on évapore sous vide la moitié du méthanol et alcalinise avec précaution en ajoutant de la soude aqueuse 2N glacée. On

essore 2,9g de précipité. Rendement 92,5%. On recristallise l'ester dans le diméthylformamide et sèche 8 jours sous 0,5 mm à 150°.

F vers 280°.

Analyse: $C_{14}H_{16}O_2N_4$, Calc. %: C 61,75 H 5,92 N 20,58
Tr. : 61,42 5,69 20,41

Monochlorhydrate de diamino-2,4 (méthoxycarbonyl-4 phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine

Dans la préparation précédente, si on évapore complètement le méthanol chlorhydrique, on obtient un solide insoluble en milieu alcalin qu'on peut recristalliser dans un mélange méthanol-éther. On sèche quelques heures à 80° sous 0,5 mm sur anhydride phosphorique. Décomposition vers 300°.

Analyse: $C_{14}H_{16}O_2N_4, HCl$, Calc. %: Cl 11,47
Tr. : 11,37

Diamino-2,4 (carbonamido-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine

XVI, Y = $CONH_2$ -4, R = CH_3

On mélange 2g (0,0086 mole) de diamino-2,4 (méthoxycarbonyl-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine (XVI, Y = $COOCH_3$ -4, R = CH_3) avec 40 cm³ de méthanol sec saturé d'ammoniac à 15°. On chauffe au tube scellé à 160° pendant 100 heures. On laisse refroidir et essore 1,36g de précipité. Rendement 63%. On recristallise dans le diméthylformamide et sèche 8 jours à 150° sous 0,5 mm. F vers 330°.

Analyse: $C_{12}H_{13}ON_5$, Calc. %: C 59,25 H 5,39 N 28,79
Tr. : 58,90 5,61 28,61

Monochlorhydrate de diamino-2,4 (carbonamido-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine

On traite 1g d'amide par 10 cm³ d'une solution saturée de gaz chlorhydrique dans le méthanol à 0°. On laisse en contact une nuit au réfrigérateur, évapore une partie du méthanol sous vide et essore. Le précipité est recristallisé 3 fois dans le méthanol et séché plusieurs heures à 80° sous 0,5 mm en présence d'anhydride phosphorique. Un séchage plus prolongé ne

change pas son analyse.

Analyse: $C_{12}H_{13}ON_5, HCl$, Calc. %:	C 51,53	H 5,04	N 25,04	Cl 12,67
Tr. :	49,27	5,60	23,60	12,09
Calc. avec 1 H_2O :	48,40	5,40	23,52	11,91
Calc. avec 0,8 H_2O :	48,98	5,35	23,81	12,05

Diamino-2,4 (carbonamido-4 phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine

XVI, Y= $CONH_2$ -4, R= C_2H_5

On traite la diamino-2,4 (méthoxycarbonyl-4 phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine (XVI, Y= $COOCH_3$ -4, R= C_2H_5) comme dans la préparation de l'amide précédent par l'ammoniac en tube scellé. On obtient l'amide avec 72% de rendement. F vers 300° . (diméthylformamide).

Analyse: $C_{13}H_{15}ON_5$, Calc. %:	C 60,48	H 5,88	N 27,12
Tr. :	60,45	6,02	-

Monochlorhydrate de diamino-2,4 (carbonamido-4 phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine

On le prépare comme le précédent avec du méthanol chlorhydrique à 0° , et on recristallise dans le méthanol. Décomposition vers 300° .

Analyse: $C_{13}H_{15}ON_5, HCl$, Calc. %:	C 53,15	H 5,49	N 23,84	Cl 12,09
Tr. :	52,73	6,20	23,70	11,82

Diamino-2,4 (carbonhydrazido-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine

XVI, Y= $CONHNH_2$ -4, R= CH_3

On chauffe à reflux 2g (0,0077 mole) de diamino-2,4 (méthoxycarbonyl-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine (XVI, Y= $COOCH_3$ -4, R= CH_3) avec 5 cm^3 d'hydrate d'hydrazine à 95% et 5 cm^3 de glycol pendant 4 heures; le précipité initial se dissout peu à peu. On laisse refroidir, ajoute un peu d'eau et essore 1,4g de précipité. Rendement 70%. On recristallise l'hydrazide dans le diméthylformamide ou dans un mélange glycol-eau et on sèche 8 jours à 150° sous 0,5 mm. F vers 340° .

Analyse: $C_{12}H_{14}ON_6$, Calc. %:	C 55,80	H 5,46	N 32,54
Tr. :	55,76	5,74	32,29

Dichlorhydrate de diamino-2,4 (carbonhydrazido-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine

On traite 1g d'hydrazide par 10 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 2N dans une capsule. On évapore à sec au bain-marie, remet une fois de l'acide et plusieurs fois 10 cm³ d'eau distillée en évaporant chaque fois à sec. On recristallise dans le méthanol et sèche plusieurs jours à 80° sous 0,5 mm en présence d'anhydride phosphorique. Décomposition vers 300°.

Analyse: C₁₂H₁₄ON₆, 2HCl, Calc. %: C 43,51 H 4,87 N 25,37 Cl 21,40
 Tr. : 41,64 5,30 24,16 20,32
 Calc. avec 1 H₂O : 41,27 5,19 24,06 20,30

Diamino-2,4 (carbonhydrazido-4 phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine

On chauffe à reflux 2g (0,00735 mole) de diamino-2,4 (méthoxycarbonyl-4 phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine (XVI, Y= COOCH₃-4, R= C₂H₅) avec 7 cm³ d'hydrate d'hydrazine à 95% et 7 cm³ de glycol. Un reflux d'une nuit est nécessaire pour dissoudre le précipité. On laisse refroidir, ajoute de l'eau et essore 1,6g de solide. Rendement 80%. On recristallise dans le diméthylformamide et, sèche 8 jours à 150° sous 0,5 mm. F vers 340°.

Analyse: C₁₃H₁₆ON₆, Calc. %: C 57,34 H 5,92 N 30,86
 Tr. : 56,84 6,63 30,37

Dichlorhydrate de diamino-2,4 (carbonhydrazido-4 phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine

On le prépare comme celui de l'hydrazide précédent. Il se décompose vers 300°.

Analyse: C₁₃H₁₆ON₆, HCl, Calc. %: C 45,22 H 4,67 N 24,34 Cl 20,53
 Tr. : 44,95 5,19 24,88 20,44

Diamino-2,4 (méthoxycarbimino-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine

XVI, Y= C(NH)OCH₃, R= CH₃

On traite 0,5g de diamino-2,4 (cyano-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine (XVI, Y= CN-4, R= CH₃) par une solution de méthanol saturé à 0° de gaz chlorhydrique. On agite 8 heures en maintenant la température à 0°. Le

milieu reste hétérogène. On laisse reposer plusieurs jours au réfrigérateur, puis on ajoute 10 cm³ d'éther sec et laisse encore à froid plusieurs jours. On essore le précipité formé (0,5g environ) et vérifie que son spectre I.R. ne présente plus de bande nitrile à 2.200 cm⁻¹. On recristallise le chlorhydrate d'iminoéther dans un mélange de méthanol et d'éthanol (il est très soluble dans le méthanol et pas dans l'éthanol); on sèche sous vide à température ordinaire. Décomposition vers 300°.

Analyse: C₁₃H₁₅ON₅, HCl, Calc. %: Cl 12,09
Tr. 12,20

Le chlorhydrate, traité par un barbotage d'ammoniac en suspension éthanolique ou bien par l'addition d'une solution aqueuse de carbonate de sodium, donne la base correspondante dont le spectre I.R. est analogue au précédent mais que nous n'avons pas fait analyser.

Diamino-2,4 (méthoxycarbimino-4 phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine

XVI, Y = C(NH)OCH₃-4, R = C₂H₅

On traite 0,5g de diamino-2,4 (cyano-4 phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine (XVI, Y = CN-4, R = C₂H₅) par le méthanol chlorhydrique comme dans l'essai précédent. On obtient 0,5g de chlorhydrate d'iminoéther dont le spectre I.R. n'a plus de bande à 2.200 cm⁻¹ et que nous n'avons pas fait analyser.

On obtient la base correspondante par barbotage d'ammoniac gazeux dans une suspension éthanolique du chlorhydrate ou même par addition d'une solution de soude aqueuse 2N à une solution aqueuse du chlorhydrate. On recristallise dans le diméthylformamide et sèche 8 jours à 150° sous 0,5 mm. F vers 300°.

Analyse: C₁₄H₁₇ON₅, Calc. %: C 61,97 H 6,32 N 25,81
Tr. : 61,36 6,56 25,50

Diamino-2,4 (méthoxythiocarbonyl-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine

XVI, Y = C(S)OCH₃-4, R = CH₃

On met 0,3g de base iminoéther (XVI, Y = C(NH)OCH₃, R = CH₃) et 0,2g de chlorure d'ammonium en suspension dans 30 cm³ de méthanol et on fait

barbotter un courant d'hydrogène sulfuré pendant 6 heures. Le milieu jaunissait rapidement. Onessore 0,2g de précipité jaune de chlorhydrate du thioester. On recristallise dans l'éthanol. On sèche à 80° sous 0,5 mm pendant plusieurs heures. Décomposition avec perte de soufre vers 280°.

Analyse: $C_{13}H_{14}OSN_4, HCl$, Calc. %: S 9,22 Cl 10,22
Tr. : 9,59 10,76

On traite le chlorhydrate par une solution de carbonate de sodium jusqu'à neutralité. Le précipité de thioester est essoré et recristallisé dans le méthanol. On sèche plusieurs heures à 80° sous 0,5 mm. F vers 300°.

Analyse: $C_{13}H_{14}OSN_4$, Calc. %: C 56,93 H 5,15 N 20,43 S 11,66
Tr. : 56,92 5,43 20,41 11,23

Chlorhydrate de diamino-2,4 (carbamidino-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine XVI, Y = C(NH)NH₂-4, R = CH₃

On traite 2,6g (0,0115 mole) de diamino-2,4 (cyano-4 phényl)-5 méthyl-6 pyrimidine (XVI, Y = CN-4, R = CH₃) par 30 cm³ d'une solution de méthanol saturé à 0° de gaz chlorhydrique sec. On sépare le chlorhydrate d'iminoéther comme nous l'avons vu plus haut. Le précipité est mis en suspension dans 30 cm³ d'éthanol absolu et on fait passer un courant d'ammoniac sec pendant 6 heures. On essore l'iminoéther ainsi obtenu et chauffe à reflux au bain-marie pendant 6 heures avec un mélange de 30 cm³ d'éthanol absolu, 4 cm³ d'eau et 0,65g de chlorure d'ammonium. On essore 3g de chlorhydrate d'amidine. Rendement 95%. On recristallise dans le méthanol, sèche plusieurs heures à 80° sous 0,5 mm en présence d'anhydride phosphorique et fait analyser aussitôt. Décomposition vers 300°.

Analyse: $C_{12}H_{14}N_6, HCl$, Calc. %: C 51,70 H 5,42 N 30,15 Cl 12,72
Tr. : 51,53 5,45 30,07 12,57

La base correspondante, obtenue par action de la soude 2N, recristallisée et séchée à 150° sous 0,5 mm pendant 8 jours, ne donne pas une analyse satisfaisante.

Chlorhydrate de diamino-2,4 (carbamidino-4 phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine
XVI, Y= C(NH)NH₂-4, R= C₂H₅

On traite le nitrile (XVI, Y= CN-4, R= C₂H₅) de la manière décrite dans l'essai précédent. On obtient un rendement pratiquement quantitatif en chlorhydrate d'amidine. Décomposition vers 300°.

Analyse: C₁₃H₁₆N₆.HCl, Calc. %: C 53,35 H 5,85 N 28,71 Cl 12,11
Tr. : 53,04 6,09 28,47 12,19

Tests antimalariques et antituberculeux

Les arylpyrimidines préparées dans ce troisième chapitre ont été testées contre la malaria. Le plasmode de la malaria ne se cultivant pas in vitro, on a fait des tests in vivo sur la souris.

La plupart des produits sont assez insolubles et leur toxicité a été étudiée par gavage. Ils sont atoxiques à 1.500 mg/kg. Deux des pyrimidines sont assez solubles pour avoir été essayées en injection sous-cutanée, (XVI, $Y = \text{COOH-4}$, $R = \text{CH}_3$) et (XVI, $Y = \text{CONHNH}_2$, $R = \text{CH}_3$), et ont montré une toxicité moyenne (D.L. 50 140 et 320 mg/kg respectivement).

Les essais d'activité ont été faits sur le plasmode P. berghei N inoculé à la souris. Les produits ont été administrés par voie buccale, sauf pour les deux produits les plus solubles déjà mentionnés, administrés en injection sous-cutanée. Le traitement a été poursuivi quatre jours.

Aucun des produits n'a montré d'activité. L'évolution parasitaire est identique chez les souris traitées et les témoins.

Ces résultats nous ont surpris, étant donné la parenté chimique des composés étudiés avec le malocide. Il est possible que leur relative insolubilité les empêche d'atteindre le taux sanguin nécessaire à l'apparition d'une activité.

...

L'activité tuberculostatique éventuelle de ces pyrimidines a été recherchée par des tests in vitro analogues à ceux décrits dans le premier chapitre. Tous les composés sont inactifs à $30 \text{ } \mu\text{g}/\text{cm}^3$ au sixième jour.

La relative toxicité de l'acide et de l'hydrazide solubles et l'insolubilité des autres produits, en particulier des amidines, semblent rendre superflue une étude in vivo.

Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons cherché à préparer des composés susceptibles d'exercer une action chimiothérapique contre le bacille de Koch ou le plasmode de la malaria.

Dans la première partie, nous avons décrit la synthèse d'arylthioacétanilides substitués, par plusieurs méthodes: action d'une amine sur un ester carbodithioïque, condensation d'un composé organomagnésien avec un isothiocyanate, sulfuration de l'acétanilide correspondant par le pentasulfure de phosphore. Cette dernière méthode nous a donné les meilleurs résultats.

Parmi les arylthioacétanilides testés contre la tuberculose, certains produits ont montré une activité in vitro qui a conduit à les essayer in vivo sur la souris, où ils se sont malheureusement révélés inactifs.

Dans la seconde partie, nous avons étudié la synthèse de quatre acides salicyliques substitués, ce qui nous a conduit à préparer toute une série de dérivés trisubstitués du benzène et à étudier la bromuration sur la chaîne latérale de divers dérivés du toluène.

Aucun des analogues de l'acide p.aminosalicylique que nous avons préparés n'a montré d'activité tuberculostatique in vitro. La modification apportée à la molécule du P.A.S. est sans doute trop importante et fait disparaître l'activité.

Dans la dernière partie de ce travail, nous avons étudié la préparation d'arylpurimidines par cyclisation à partir d'acrylonitriles substitués et de guanidine puis transformation des fonctions situées sur le noyau benzénique dans des conditions particulières dues aux propriétés de ces corps.

Les arylpurimidines ainsi préparées, bien qu'assez voisines du malocide, ne sont pas actives contre la malaria, peut-être à cause de leur insolubilité qui rendrait leur assimilation difficile.

La recherche d'agents chimiothérapiques peut se faire soit en testant tous les composés nouveaux dont on fait la synthèse, soit en préparant des composés présumés actifs d'après certaines théories chimiques et biologiques. Bien que ces théories aient déjà conduit à des résultats importants, nos connaissances en biochimie sont encore trop limitées et il demeure nécessaire de tester un grand nombre de composés pour en trouver quelques uns qui soient actifs.

Bibliographie

- 1- M.I.SMITH, J.Pharmacol.Exptl.Therap., 1923, 20, 419
- 2- J.H.GELLER, R.S.TIPSON, Arch.Biochem., 1947, 12, 319
- 3- A.BURGER, E.L.WILSON, C.O.BRINDLEY, F.BERNHEIM, J.amer.chem.Soc.
1945, 67, 1416
- 4- R.ADAMS, C.R.NOLLER, J.A.ARVIN, U.S.P. 1928, I.678.175
- 5- G.DOMAGK, Dtsch.med.Wschr., 1935, 61, 829
N.RIST, F.BLOCH, V.HAMON, Ann.Inst.Pasteur, 1940, 64, 203
- 6- G.W.RAIZISS, Science, 1943, 98, 350
- 7- L.L.BAMBAS, J.amer.chem.Soc., 1945, 67, 668
- 8- G.DOMAGK, R.BEHNISCH, F.MIETZSCH, H.SCHMIDT, Naturwissenschaften,
1946, 33, 315
- 9- R.BEHNISCH, F.MIETZSCH, H.SCHMIDT, Ann.Rev.Tuberc., 1950, 61, I
- 10- H.H.FOX, J.org.Chem., 1952, 17, 542-55
- 11- C.LEVADITI, A.GIRARD, A.VAISMAN, A.RAY, C.R.Acad.Sci., 1950, 231, II74
- 12- T.S.GARDNER, F.A.SMITH, E.WENIS, J.LEE, J.org.Chem., 1951, 16, II21
- 13- R.E.HAGENBACH, H.GYSIN, Experientia, 1953, 9, 313
- 14- F.BERNHEIM, Science, 1940, 92, 204
J.Bacteriol., 1941, 41, 387
- 15- J.LEHMAN, Lancet, 1946, 250, 14
- 16- E.CARL, P.MARQUART, Z.Naturforsch., 1949, 4b, 280
- 17- W.ROTH, F.ZUBER, E.SORKIN, H.ERLENMEYER, Helv.chim.Acta, 1953, 36, 941
- 18- A.FREIRE, C.R.Acad.Sci., 1950, 231, 728 et 1004
- 19- S.MARUYAMA, H.INAMURA, J.pharm.Soc.Japan, 1952, 72, 596
J.amer.chem.Soc., 1952, 74, 2589
- 20- R.HIRT, H.HURNI, Helv.chim.Acta, 1949, 32, 378
- 21- R.KUHN, F.ZILLIKEN, H.TRISCHMANN, Ber.1950, 83, 304
- 22- A.SCHATZ, E.BUGIE, S.A.WAKSMAN, Proc.Soc.exp.Biol.Med., 1944, 55, 66
- 23- H.KELLER, W.KRUPE, H.SOUS, H.MUCKTER, Arzn.Forsch., 1955, 5, 170-6
1956, 6, 585
- 24- V.CHORINE, C.R.Acad.Sci., 1945, 220, 150
- 25- F.C.PENNINGTON, P.A.GUERICO, I.A.SOLOMONS, J.amer.chem.Soc. 1953, 75, 2261

- 26-D.LIBERMANN,M.MOYEUX,N.RIST,F.GRUMBACH, C.R.Acad.Sci.,1956,242,2409
27-H.ERLENMEYER,S.FALLAB, *Experientia*,1952,8,298
28-R.L.MAYER,Rev.med.de France,Nov.-Dec.1941,31
29-R.L.MAYER,P.C.EISMAN,E.A.KONOPKA, *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*,
1953,82,769-74
30-W.WILDE,Med.Klin.,1954,49,445
Arzn.Forsch.,1955,5,232
1957,7,255
31-W.Mc.DERMOTT,L.ORMOND,C.MUSCHENHEIM,K.DEUSCHLE,R.Mc.CUMER,R.TOMPSETT
Am.Rev.Tuberc.,1954,62,319-333
32-V.C.BARRY,J.C.BELTON,L.M.CONALTY,Nature(London),1957,179,1013-15
33-H.EAGLE, *Science*,1945,101,69
34-K.KINDLER,Ann.Chem.,1923,431,187
35-W.E.HANFORD, U.S.P.1940,2.201.170, *Chem.Abstr.*,1940,34,6388
36-A.W.HOFMANN,S.GABRIEL, Ber.,1892,25,1578
37-R.WILLSTÄTTER,T.WIRTH, Ber.,1909,42,1908
38-H.RIVIER,J.ZELTNER, *Helv.chim.Acta*,1937,20,691
39-K.KINDLER, Ann.Chem.,1923,431,207
40-L.HENRY, Ber.,1869,2,305
41-K.KINDLER,F.FINDORF, Ber.,1921,54,1079
42-J.KENDALL,Brit.P.,1934,408.638;*Chem.Abstr.*,1934,28,5470
D.A.PEAK, *J.chem.Soc.*,1952,215
43-A.BERNSTHEN, Ber.,1877,10,36
44-H.M.WOODBURN,W.PLATEK,E.L.GRAMINSKI, *J.org.Chem.*,1958,23,319
45-E.MEYER, *J.Prakt.Chem.*,1911,82,521
46-M.CARMACK,M.A.SPIELMAN, *Organic Reactions*,J.WILEY & SONS,Inc.New York
1946,vol.III,ch.2
47-J.F.W.Mc.OMIE, *Annu.Rep.Progr.Chem.*,1948,45,211
48-P.CHABRIER,S.H.RENARD,K.SMARZEWSKA, *Bull.Soc.Chim.*,1950,1167
49-R.W.SAVILLE, *J.chem.Soc.*1958,2880
50-J.A.KING,F.H.Mc.MILLAN, *J.amer.chem.Soc.*,1946,68,632 et 2335
J.amer.chem.Soc.,1948,70,4143
51-C.L.LEVESQUE, U.S.P.,1951,2.525.075;*Chem.Abstr.*,1951,45,1623
52-D.E.WORALL, *J.amer.chem.Soc.*,1925,47,2974
53-G.ALLIGER,G.E.P.SMITH,E.L.CARR,H.P.STEVENS, *J.org.Chem.*,1949,14,962

- 54-H.GILMAN,B.HOFFERTH,H.W.MELVIN, J.amer.chem.Soc.,1950,72,3045
- 55-W.SCHLENK,E.BERGMAN, Ann.Chem.,1928,463,I
- 56-H.GILMAN,Organic Chemistry,2^{ème} édition,J.WILEY & SONS,Inc.New York,
1943,vol.I,p.527
- 57-W.SCHLENK,E.BERGMAN, Ann.Chem.,1928,464,I
- 58-F.MAYER,A.MONBOUR, Ber.,1921,62B,1921
- 59-K.TUST,L.GATTERMANN, Ber.,1892,25,3528
- 60-R.BOUDET,Bull.Soc.chim.,1951,377
- 61-L.K.BEACH,R.DROGIN, U.S.P. 1958,2.863.900.Chem.Abstr.,1959,53,9059
- 62-M.HOFFER, U.S.P. 1941, 2.220.243.Chem.Abstr.,1941,35,1413
- 63-A.R.TODD,F.BERGEL,J.KARIMULLAH, J.chem.Soc.,1936,1557
A.R.TODD,F.BERGEL,J.KARIMULLAH,R.KELLER, J.chem.Soc.,1937,361
- 64-B.HOLMBERG, Arkiv.Kemi Miner.Geol.,1944,17A,23
Chem.Abstr.,1945,39,4065
- 65-A.KJAER,Acta chem.scand.,1950,4,1347
- 66-A.KJAER,Acta chem.scand.,1952,6,327
- 67-B.HOLMBERG, The Svedberg Memorial Volume,1944,p.299
- 68-J.W.CORSE,A.G.JONES,Q.F.SOFER,C.W.WHITEHEAD,O.K.BEHRENS, J.amer.chem.
Soc.,1948,70,2842
- 69-R.QUELET, C.R.Acad.Sci.,1934,198,102
- 70-R.QUELET,M.ANGLADE, C.R.Acad.Sci.,1936,203,262
- 71-M.SOMMELET,I.MARSZAK, C.R.Acad.Sci.,1934,198,2256
- 72-E.PROFT, J.prakt.Chem.,1956,3,274
- 73-G.VAVON,J.BOLLE,J.CALIN, Bull.Soc.chim.,1939,(5),6,1025
- 74-M.C.VAN CAMPEN,D.F.MEISNER,J.M.PARMENTER, J.amer.chem.Soc.,1948,70,
2296
- 75-H.GILMAN,E.A.ZOELLNER,J.B.DICKEY, J.amer.chem.Soc.,1929,51,1576
- 76-R.D.COGHILL,T.B.JOHNSON, J.amer.chem.Soc.,1925,47,184
- 77-E.KLINSBERG,D.PAPA, J.amer.chem.Soc.,1951,73,4988
- 78-G.D.MEAKINS,R.J.MOSS, J.chem.Soc.,1957,993
- 79-Organic Syntheses,J.WILEY & SONS,Inc.,New York,2^{ème} édition,1951,
vol.III,p.140
- 80-J.PINETTE, Ann.Chem.,1888,243,40
- 81-N.P.BUU-HOI,N.D.XUONG,N.H.NAM, J.chem.Soc.,1955,1573
- 82-A.W.HOFFMANN,Ber.,1868,1,173

- 83-F.BEILSTEIN,A.KURBATOV, Ann.Chem.,1875,176,49
84-M.FREUND,H.H.REITZ, Ber.,1906,39,2235
85-J.F.EIJKMAN,Chem.Zentr.,1904,1,1597
86-O.A.ZEIDE,B.M.DUBININ,J.gen.Chem.(U.R.S.S.),1932,2,455-71
87-K.W.ROSENMUND,W.SCHNURR, Ann.Chem.,1928,460,56
88-O.SÜS, Ann.Chem.,1951,571,208
89-F.E.KING,M.F.GRUNDON, J.chem.Soc.,1950,3547
90-R.F.WALTER,W.ZIPPER, J.prakt.Chem.,1915,(2),91,388
91-A.MARZIN, J.prakt.Chem.,1933,138,103
92-H.HART, J.amer.chem.Soc.,1949,71,1966
93-G.H.DAUB,R.N.CASTLE, J.org.Chem.,1954,19,1571
94-W.A.NOYES, Amer.chem.J.,1888,10,475
95-F.MAYER,H.GUNTHER, Ber.,1930,63,1455
96-F.BLICHE,W.M.LILIENFELD, J.amer.chem.Soc.,1943,65,2282
97-F.H.CASE, J.amer.chem.Soc.,1925,47,1143
98-C.S.MARVEL,A.L.TANENBAUM, J.amer.chem.Soc.,1922,44,2649
99-R.F.NYSTROM,W.G.BROWN, J.amer.chem.Soc.,1948,70,3738
100-W.H.CAROTHERS,G.A.JONES, J.amer.chem.Soc.,1925,47,3051
101-H.RUDY,K.E.KRAMER, Ber.,1939,72,244
102-K.G.BLAIKIE,W.H.PERKIN, J.chem.Soc.,1924,307
W.STAEDEL, Ann.Chem.,1883,217,51
103-E.KHOTINSKY,W.JACOPSON-JACOPMANN, Ber.,1909,42,3100
104-S.N.CHAKRAVARTI,R.D.HAWORTH,W.H.PERKIN, J.chem.Soc.,1927,2269
105-L.HELPER, Helv.chim.Acta,1924,7,945
106-H.LUND, Ber.,1934,67,935
107-J.MATHIEU,A.PETIT,P.POIRIER,L.VELLUZ, Substances naturelles de synthèse.
Masson & C^{ie}.Paris 1951,vol.I,p.38
108-L.PICHAT,M.HERBERT, Bull.Soc.Chim.,1957,673
109-E.WALTON, Brit.573.770.,1945.Chem.Abstr.,1949,43,4296i
110-R.H.BAKER,W.W.JENKINS, J.amer.chem.Soc.,1949,71,1036
111-HUANG MINLON, J.amer.chem.Soc.,1946,68,2487
112-A.CLAUS,J.HIRSCH, J.prakt.Chem.,1889,(2),39,62
113-W.DILTHEY, J.prakt.Chem.,1926,(2),114,162
114-A.ROBERTSON,R.B.WATERS,E.T.JONES, J.chem.Soc.,1932,1681-8
115-R.ANSCHÜTZ,H.ASCHENBERG,H.KUCHERTZ,F.KRONE,K.RIEPENKRÖGER,C.ZERBE,
Ann.Chem.,1925,442,35

- II6-C.WILLGERODT, M.SIMONIS, Ber.1906,39,269
II7-C.A.GROB, Helv.chim.Acta,1950,33,1787
II8-G.P.GIBSON, J.chem.Soc.,1923,123,1275
II9-R.O.ROBLIN, J.H.WILLIAMS, P.S.WINNECK, J.P.ENGLISH, J.amer.chem.Soc.,
1940,62,2002-5
R.O.ROBLIN, P.S.WINNECK, J.P.ENGLISH, J.amer.chem.Soc.,1942,64,567
I20-J.P.ENGLISH, J.H.CLARKE, J.W.CLAPP, D.SEEGER, R.H.EBEL, J.amer.chem.Soc.,
1946,68,453
I21-D.D.WOODS, J.Brit.Exptl.Path.,1940,21,74
I22-F.H.S.CURD, D.G.DAVEY, F.L.ROSE, Ann.trop.Med.,1945,39,139-56
F.H.S.CURD, F.L.ROSE, J.chem.Soc.,1946,343-51
F.H.S.CURD, F.L.ROSE, J.chem.Soc.,1946,362
I23-F.SCHÖNHÖFER, Z.physiol.Chem.,1942,274,1
I24-F.H.S.CURD, D.G.DAVEY, F.L.ROSE, Ann.trop.Med.,1945,39,137 (6 articles)
I25-E.A.FALCO, G.H.HITCHINGS, P.B.RUSSEL, H.VAN DER WERFT, Nature (London),
1949,64,107
I26-E.A.FALCO, P.B.RUSSEL, G.H.HITCHINGS, J.amer.chem.Soc.,1951,73,3753
I27-E.A.FALCO, S.DU BREUIL, G.H.HITCHINGS, J.amer.chem.Soc.,1951,73,3758
I28-P.B.RUSSEL, G.H.HITCHINGS, J.amer.chem.Soc.,1951,73,3763
I29-J.SALKIND, Chem.Zentr.,1914,II,1271
I30-W.MELLINKHOFF, Ber.,1889,22,320 9
I31-J.F.CODINGTON, E.MOSETTIG, J.org.Chem.,1952,17,1035-42
I32-F.K.TCHEOU, Y.T.SHIH, K.L.LEE, J.chin.chem.Soc.,1950,17,150-3
I33-Z.ZAMORSKY, Chem.Listy,1958,52,1192-3
I34-Organic Syntheses, J.WILEY & SONS, Inc., New York. 2^{ème} édition, 1951.
vol.I, p.514
I35-J.DZULYNSKA, Roczn.Chem.,1950,24,135
I36-W.BECKH, Ber.,1898,31,3161
I37-M.M.RISING, K.T.SCHWARTZ, J.amer.chem.Soc.,1932,54,2021-25
I38-B.RADZISZEWSKY, Ber.,1885,18,355
I39-N.A.NELSON, G.A.MORTIMER, J.org.Chem.,1957,22,1152
I40-R.L.SHRINER, J.M.CROSS, J.amer.chem.Soc.,1938,60,2339
I41-A.E.S.FAIRFULL, J.L.LOWE, D.A.PEAK, J.chem.Soc.,1952,742
I42-H.G.MAUTNER, J.org.Chem.,1958,23,1450
F.OLIN, T.B.JOHNSON, Rec.Trav.chim.Pays-Bas,1931,50,72-6

- I43-E.C.TAYLOR, J.A.ZOLTEWICZ, J.amer.chem.Soc., 1960, 82, 2656
- I44-S.ISHIKAWA, Mem.Coll.Sci., Kyoto Imp.Univ., 1922, 5, 179
Chem.Abstr., 1922, 16, 3884
- I45-Y.SAKURADA, Mem.Coll.Sci., Kyoto Imp.Univ.,
1926, A9, 240 Chem.Zentr., 1926, II, 1273
1926, 10, 70 Chem.Zentr., 1926, I, 1300
- I46-A.PINNER, Ber., 1877, 10, 1889-97
- I47-A.KNORR, Ber., 1917, 50, 229
- I48-H.J.BARBER, R.SLACK, J.amer.chem.Soc., 1944, 66, 1607
- I49-K.ZIEGLER, HOHLINGER, Ann.Chem., 1932, 495, 84
- I50-M.W.PARTRIDGE, W.F.SHORT, J.chem.Soc., 1947, 390
P.OXLEY, W.F.SHORT, J.chem.Soc., 1946, 147
P.OXLEY, M.W.PARTRIDGE, W.F.SHORT, J.chem.Soc., 1948, 303
P.OXLEY, W.F.SHORT, J.chem.Soc., 1949, 449
- I51-P.OXLEY, M.W.PARTRIDGE, W.F.SHORT, J.chem.Soc., 1947, IIIO
- I52-A.BERNTHSEN, Ann.Chem., 1878, 192, 1-60
- I53-A.M.KELLAS, Z.phys.Chem., 1897, 24, 244

Qu'il me soit permis d'exprimer à Monsieur le Professeur Julia toute ma reconnaissance pour l'aide constante et les conseils judicieux qu'il m'a prodigués au cours de ce travail.

Que Monsieur le Professeur Willemart, qui, parrainant cette thèse auprès de C.N.R.S., a suivi mon travail avec bienveillance et accepté de faire partie de mon jury, trouve ici l'expression de ma gratitude.

Je tiens à remercier également Monsieur le Professeur Quelet, qui a bien voulu me faire l'honneur de présider mon jury.

Je remercie vivement tous mes camarades de laboratoire de l'aide amicale qu'ils m'ont apportée.

Les analyses de ce travail ont été effectuées au laboratoire de Chimie de l'Ecole Normale Supérieure sous la direction de Madame Grandchamps, et au service central de Microanalyse du Centre National de la Recherche Scientifique dirigé par Monsieur Lévy. Les spectres infra-rouge ont été déterminés dans les services de Mademoiselle le Professeur Quintin à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie. Les tests antituberculeux ont été effectués dans les services de Madame le Docteur Grumbach, et les tests antimalariques dans les services de Madame le Professeur Trefouël, à l'Institut Pasteur. Qu'ils trouvent ici l'expression de mes remerciements.

DEUXIEME THESE

PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE

Résonance magnétique nucléaire

Vu et approuvé:

Paris, le 24 mai 1962

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Marc ZAMANSKY

Vu

et Permis d'imprimer:

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean ROCHE

